

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. L. Heilmeyer

Vergleich der Wirkung von Digoxin bei unterschiedlich hoher und schneller Gabe des Präparates

(Eine katamnestische Analyse)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

JOACHIM TORHORST

aus Freiburg i. Br.

1965

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. L. Heilmeyer

VERGLEICH DER WIRKUNG VON DIGOXIN BEI UNTERSCHIED-
LICH HOHER UND SCHNELLER GABE DES PRÄPARATES.

(Eine katamnestische Analyse)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Joachim Torhorst

aus

Freiburg i. Br.

1965



D e k a n : Professor Dr. med. K.W. Kalkoff
R e f e r e n t : Professor Dr. med. G. Hoffmann

Fotodruck : Mikrokopie GmbH, München 22, Bruderstraße 9

Beim Abschluß der vorliegenden Arbeit möchte ich
Herrn Professor Dr. G. H o f f m a n n, der mich
zu diesem Thema anregte, meinen herzlichen Dank
sagen. Er hat den Fortgang der Arbeit mit lebhaftem
Interesse verfolgt und mir bei allen auftauchenden Fragen
in liebenswürdiger Weise mit seinem Rat zur Seite ge-
standen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	
Auswahl der verwerteten Fälle	4
Gliederung des Ausgangskollektivs	6
Kriterien für die Beurteilung der Digitaliswirkung	9
1. Pulsverlauf	
2. Gewichtsverlauf	
3. Röntgenbefunde	
4. EKG-Befunde	
5. Toxische Erscheinungen	
Ergebnisse	
Vergleich von mittelschneller und langsamer Sättigung anhand der mit <u>mittleren Dosen</u> behandelten Fälle unter den oben genannten Kriterien.	12
Beeinflussung des Pulsverlaufs durch den Pulsausgangswert.	23
Ausmaß der Pulssenkung	23
Beeinflussung des Pulsverlaufs durch den Schweregrad der Herzschildigung.	26
Pulsverlauf der am 4. bzw. am 21. Tag gesättigten Fälle.	27
Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis".	29
Vergleich von mittelschneller und langsamer Sättigung anhand der mit <u>großen Dosen</u> behandelten Fälle unter den oben genannten Kriterien.	32

Diskussion	42
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	55
Anhang	59
Lebenslauf	

EINLEITUNG

Seitdem Digitalispräparate systematisch zur Behandlung der Herzinsuffizienz verwandt worden sind, ist die Diskussion über die zweckvollste Dosierung der herzwirksamen Glykoside nicht abgebrochen. Man ist sich darüber einig, daß die Höhe der Vollwirkdosis für jeden Patienten bestimmt werden sollte, da jedes Herz seine eigene optimal wirksame Digitalisdosis hat. Als Richtlinie sind für die verschiedenen Präparate auf Grund klinischer Erfahrungen mittlere "Vollwirkdosen" angegeben worden (3, 6, 13, 14, 18, 19, 33). Solche Dosisschemata können nur einen Anhalt für die Digitalisierung bieten, da ein voller therapeutischer Erfolg je nach Empfindlichkeit des Herzens auch schon bei der Hälfte oder erst nach dem Zweifachen des mittleren Vollwirkspiegels erreicht wird (13, 29). Dazu muß erwähnt werden, daß bei schematischer Digitalisierung neben der Digitalisintoxikation die Underdigitalisierung eine Gefahr darstellt, die mehr Beachtung finden sollte (HOFFMANN 19, u.a. 2, 3, 11, 13, 28). Ein wesentlicher Teil der Digitalisierung besteht demnach darin, den individuell optimal wirksamen Glykosidspiegel zu ermitteln, indem neben den klinischen Befunden auch das Röntgenbild des Thorax und das EKG zur Beurteilung der Digitaliswirksamkeit herangezogen werden. Dabei kann unter klinischer Kontrolle die richtige Dosis auch durch einmaliges Herangehen an die toxische Grenze ermittelt werden (13, 33).

Um die optimale Wirkdosis zu erreichen, können drei Wege beschritten werden: Die vorwiegend in Amerika beschriebene "Rapid full digitalization" fand in Deutschland nur beschränkt Anwendung, da hier-

bei infolge der Unkenntnis der individuellen Vollwirkdosis die Gefahr der Intoxikation relativ groß ist (5, 6, 8, 14, 21, 33). Um diese Gefahr zu vermeiden, wird in der deutschen Literatur allgemein empfohlen, den Vollwirkspiegel in 3 - 7 Tagen zu erreichen ("mittelschnelle Sättigung"). Von einigen Autoren wird zur Behandlung beginnender Herzinsuffizienz die Therapie mit sogenannten Erhaltungsdosen angegeben (6, 13, 14). Rechnerisch kann mit dieser Dosierung ein ebenso hoher Digitaliswirkspiegel wie bei "mittelschneller Sättigung" erreicht werden. Nach neueren Untersuchungen scheinen sich bei rechnerisch gleichem Wirkspiegel aber gewisse Unterschiede in der Wirkung der beiden Sättigungsarten herauszustellen (20, 28).

Bei der verbreiteten Anwendung von Digitalis-Präparaten in der Praxis erscheint es wichtig, anhand von einfachen Kriterien die Wirksamkeit der Digitalisbehandlung feststellen zu können. Als solche einfache Kriterien können im Allgemeinen die Puls- und Gewichtskurve dienen, wenn man sich darüber im Klaren ist, daß einerseits eine Herzinsuffizienz auch ohne Tachykardie und ohne Ödeme einhergehen kann, und daß andererseits Tachykardie und Ödeme trotz Besserung der Herzleistung bestehen bleiben können.

Der Rückgang einer Insuffizienztachykardie wird durch die digitalisbedingte Steigerung der Herzkraft ausgelöst, da die Tachykardie zur Förderung des erforderlichen Minutenvolumens nicht mehr benötigt wird (3, 5, 6, 7, 10, 12, 13 u.a.). Die Gewichtsabnahme kann als Maß für die Diurese verwendet werden, wenn der Gewichtsverlauf nicht durch Begleitkrankheiten beeinflußt wird (5, 6, 14, 30). Daneben steht der Klinik das Röntgenbild zur Verfügung. Der Rückgang von Lungenstauung oder Pleuraergüssen zeigt indirekt die Steigerung der Herzkraft an. Außerdem pflegt der Rückgang einer Herzinsuffizienz mit Verkleinerung des Herzvolumens einherzugehen, da die Restblutmenge geringer wird (5, 14, 20, 28, 29, 30). Ist jedoch

nach längerer Dekompensation die Kontraktilität des Herzmuskels durch eine Gefügedilatation beeinträchtigt, so kann eine Verkleinerung des Herzvolumens nicht mehr erfolgen (28).

Mittels des EKGs lassen sich nicht so sehr die therapeutischen als vielmehr die toxischen Digitaliswirkungen aufdecken. Während A-V-Überleitungsstörungen bis zum totalen Block, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen und Bigeminus im allgemeinen als Intoxikations-symptome gelten, wird die muldenförmige S-T-Senkung auch als Zeichen der optimalen Digitalisierung gewertet (13).

Als Ziel der Arbeit sollte an einem größeren Krankengut statistisch untersucht werden, inwiefern die Digoxinwirkung durch unterschiedlich schnelle Zufuhr sowie durch die unterschiedliche Höhe der verabreichten Dosis beeinflusst wurde. Zur Beurteilung eines eventuellen Wirkungsunterschiedes wurden der Pulsverlauf, der Gewichtsverlauf, das Verhalten von Röntgen- und EKG-Befunden sowie das Auftreten von toxischen Erscheinungen herangezogen.

METHODIK

Vom Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg wurden sämtliche Krankenblätter (701 Fälle) der mit Digitalispräparaten oder Digitaloiden behandelten Patienten des Jahres 1961 ausgewertet. Für die Untersuchung entnahmen wir den Krankenblättern zunächst Diagnose und Aufnahmebefund unter Berücksichtigung folgender Kriterien: Klinische Symptome der Herzinsuffizienz (Nykturie, Lippencyanose, Ödeme, Lebervergrößerung, Stauungsbronchitis), Blutdruck, Puls, Gewicht, Temperatur, röntgenologischer Thoraxbefund, EKG.

Krankenblätter von vor der Klinikaufnahme digitalisierten Patienten wurden nicht mitefaßt, weil in unserer Untersuchung die Digitalistherapie von Beginn an beobachtet werden sollte.

Zur Berechnung der Digitalisdosen notierten wir das verabreichte Präparat, die tägliche Dosis und die Anwendungsform (i. v. Injektion, Tabletten, Tropfen).

Bei der Errechnung des "Wirkspiegels" gingen wir so vor, daß von der Digitalisdosis des ersten Tages die "Abklingquote" subtrahiert wurde, die resultierende "Persistenzquote" wurde zur nächsten Tagesgesamtdosis addiert und von dieser Summe wieder die "Abklingquote" bestimmt. Als "Abklingquote" für Digoxin nahmen wir 20% der verabreichten Dosis an (2,3,19,29,33).

Mit der beschriebenen Methode erhielten wir eine maximale "Wirkdosis", das heißt, die höchste rechnerisch ermittelte Digitalisdosis und bezeichneten als "Sättigungstag" den Tag, an dem die maximale "Wirkdosis" erreicht worden war.

Die Termini maximale "Wirkdosis", "Abklingquote", "Sättigungstag" und so weiter verwendeten wir, wie es allgemein üblich ist, für die rechnerisch ermittelten Digitalisdosen (3,13,25,29,30).

Diese Zahlen geben keinen sicheren Anhalt für den am Herzen wirksamen Digitalisspiegel, da die enterale Resorptionsquote zwischen 60% und 80% der verabreichten Dosis schwankt (2,3,29,33). Da die Bestimmung des Digitalisspiegels im Blut mit einem für die klinische Anwendung zu großen Aufwand verbunden ist (28a), könnte man die

Resorptionsquote durch einen Vergleich enteraler und parenteraler Digitalistherapie am selben Patienten bestimmen. Das war uns anhand der vorliegenden katamnestischen Untersuchung nicht möglich.

Um dennoch einen Anhalt für die tatsächlich wirksame Digitalismenge zu erhalten, haben wir die oben erläuterten Berechnungen auch unter Berücksichtigung einer Resorptionsquote von 70% durchgeführt (siehe Tabellen Seite 82-84 und Kurven Seite 30 und 30a).

Die Behandlung mit Diät und Diuretika mußte besonders erfaßt werden, da sich ihre Berücksichtigung für ein spezielles Problem als nötig erwies.

Bei Aufstellung der Statistik ergab sich, daß ein Teil der Fälle nicht verwertbar war und zwar aus folgenden Gründen:

1. Durch Verlegung oder Entlassung konnte die Digitalisierung nicht bis zum Erreichen des maximalen Wirkspiegels kontrolliert werden.
2. Wegen des Auftretens von Unverträglichkeitserscheinungen schwankte der "Digitaliswirkspiegel" so, daß eine klare Beurteilung des Digitalisierungsverlaufs nicht möglich war. In das Kapitel über toxische Erscheinungen bei der Digitalisierung wurden diese Fälle nicht eingearbeitet, weil sie auch andere der hier aufgestellten Kriterien nicht erfüllten.
3. Ohne einwandfrei feststellbaren Grund wurden die Präparate bei einem kleinen Teil der Fälle in kurzen Abständen gewechselt.
4. Verwertbare Kollektive stellten zunächst nur die mit Strophanthin, Digoxin und Digitoxin behandelten Fälle dar. Es ergab sich in der weiteren Untersuchung jedoch, daß das Strophanthinkollektiv nicht ausgewertet werden konnte, da es ausschließlich der auf S.6 definierten Gruppe der "mittelschnellen Sättigung" angehörte. Das Digitoxin-Kollektiv zerfiel bei der Gliederung, die zur Prüfung der einzelnen Probleme vorgenommen werden mußte, in zu kleine Gruppen und erwies sich deshalb als unbrauchbar.

Die oben genannten Einschränkungen führten dazu, daß die Bearbeitung

der gestellten Probleme allein mit dem Digoxin-Kollektiv¹ durchgeführt werden konnte, auf das wir nun genauer eingehen möchten.

Zunächst schieden vom Digoxin-Kollektiv noch alle Herzvitien aus, weil sie bereits bei der Klinikaufnahme digitalisiert waren. Außerdem schieden aus alle Herzinfarkte, da sie mit kreislaufwirksamen Mitteln behandelt wurden, die den Digitaliseffekt beeinflussten. Entzündliche Herzerkrankungen sowie Fälle mit primärer Schädigung des rechten Ventrikels konnten wegen der geringen Anzahl nicht ausgewertet werden.

Durch den Ausschluß der genannten Krankheitsbilder erhielten wir für den Vergleich der auf S. 6 definierten Digitalisierungsmethoden relativ gleichartige Gruppen von vorwiegend linksgeschädigten Herzen. Das Ausgangsmaterial des Jahres 1961 von 701 Fällen wurde nach Durchsicht unter den bisher genannten Kriterien auf 78 oral mit Digoxin behandelte Fälle reduziert. Zur Erweiterung des Kollektivs werteten wir noch die Jahrgänge 1959 und 1960 aus, so daß jetzt ein Material von 140 Fällen zur Verfügung stand.

Diese 140 Fälle wurden einer dreifachen Gliederung unterworfen:

1. nach der Zeitdauer bis zum "Sättigungstag",
2. nach der Höhe des "Vollwirkspiegels",
3. nach unterschiedlicher Vorschädigung des Herzens.

Zu 1.: Durch die Errechnung des "Sättigungstermins" schälten sich zwei charakteristische Gruppen heraus:

- a) "mittelschnelle Sättigung", 87 Fälle erreichten die maximale "Wirkdosis" nach 3 - 7 Tagen.
- b) "langsame Sättigung", 39 Fälle erreichten die maximale "Wirkdosis" nach 18 - 23 Tagen (je ein Fall am 24. und 27. Tag).

12 Fälle, die die maximale Wirkdosis zwischen dem 8. und 17. Tage zeigten, wurden wegen der großen Streubreite nicht berücksichtigt.

1) Als Digoxin-Präparat wurde in der Mehrzahl der Fälle Lanicor von der Firma Boehringer, Mannheim, verwendet.

Zu 2.: Die Ermittlung der maximalen Wirkdosis ergab Werte zwischen 2,10 mg und 3,72 mg, daher wurde eine Einteilung nach der Höhe der maximalen Wirkdosis nötig:

Gruppe A umfaßte die Fälle mit maximalen Wirkdosen zwischen 2,10 und 2,90 mg. Damit wurde der Bereich der von verschiedenen Autoren angegebenen "mittleren Sättigungsdosen" umgrenzt.

Gruppe B enthielt die Fälle mit maximalen Wirkdosen zwischen 2,91 mg und 3,73 mg.

Zu 3.: Bedingt durch die unterschiedliche Digitalisempfindlichkeit reagierten leicht geschädigte Herzen weniger deutlich auf die Digitalisierung als schwer insuffiziente. Wir versuchten deshalb, dieser Differenzierung Rechnung zu tragen, indem das Kollektiv in drei Gruppen aufgeteilt wurde.

Gruppe I enthielt Fälle mit leichter Herzschiidigung,

Gruppe II Fälle mit mittelschwer geschädigten Herzen,

Gruppe III schwere Herzinsuffizienzen.

Zur Einordnung der Fälle in diese drei Gruppen benutzten wir folgende neun Parameter:

Stauungsbronchitis-Cyanose-Ödeme-Nykturie-Lebervergrößerung-systolischer Blutdruck größer als 170 mm Hg wurden mit einem Punkt bewertet. Das Fehlen dieser Symptome wurde durch die Ziffer 0 gekennzeichnet.

Eine Pulsfrequenz unter 90 Schläge/min wurde ebenfalls mit der Ziffer 0 bezeichnet. Eine Pulsfrequenz größer oder gleich 90 Schl./min. erhielt einen Punkt, ein Pulsdefizit zwei Punkte.

Ein normaler EKG-Befund wurde durch die Ziffer 0 festgehalten. Störung des Erregungsrückgangs und Linkstyp erhielten einen Punkt. Ausgeprägtere EKG-Veränderungen (Linksverspätungskurve, Störung der Erregungsausbreitung, P-sinistrokardiale, Linksschenkelblock,

alter Herzinfarkt) erhielten zwei Punkte, eine absolute Arrhythmie wurde mit drei Punkten bewertet.

Beim Röntgenbefund verfahren wir so, daß ein Norma 1-Befund mit 0 bezeichnet wurde, leichte Herzvergrößerung mit einem Punkt, massive Herzvergrößerung mit zwei Punkten und das Vorhandensein von Zeichen einer Lungenstauung mit drei Punkten (Tabellen siehe Anhang S. 59-63 und S. 78).

Die höchste in diesem Punktsystem erreichbare Zahl betrug 14. In unserem Kollektiv von 140 Fällen war die höchste Punktzahl 12. Die Verteilung unter die genannten Gruppen I-III nahmen wir so vor, daß in Gruppe I die Fälle mit 0 - 2 Punkten, in Gruppe II die Fälle mit 3 - 6 Punkten, in Gruppe III die Fälle mit 7 - 12 Punkten zusammengefaßt wurden.

Zu der Gruppeneinteilung möchten wir noch bemerken, daß die Klassifizierung nach Schweregraden der Herzinsuffizienz eine Konstruktion bedeutete, die bei der Anzahl und Verschiedenartigkeit der angewandten Parameter dem Einzelfall nicht gänzlich gerecht werden konnte. Für die Einordnung der Fälle maßen wir dem EKG- und vor allem dem Röntgenbefund besondere Bedeutung bei, da anhand dieser Befunde das Ausmaß der Herzschiidigung einigermaßen objektiv beurteilt werden konnte.

In drei Fällen mußte deshalb eine Umgruppierung vorgenommen werden: zweimal (Fall 3140/59 und 1676/61) waren trotz einer Punktzahl von 7 Röntgen- und EKG-Befund nicht ausgeprägt pathologisch, so daß eine Einordnung in Gruppe II richtig erschien. Der dritte Fall (1984/61), der mit 6 Punkten zu Gruppe II zu rechnen gewesen wäre, mußte aufgrund der im Röntgenbefund nachgewiesenen Lungenstauung in Gruppe III aufgenommen werden.

Da durch die Aufteilung in "mittelschnelle" und "langsame Sättigung" (s.S. 6) 12 Fälle des ursprünglichen Kollektivs (140 Fälle) unberücksichtigt bleiben mußten, standen uns für die Auswertung 128 Fälle

zur Verfügung, die in der folgenden Tabelle nach den Gliederungspunkten 1 bis 3 (s. S. 6-7) geordnet wurden.

"Mittelschnelle Sättigung"

	Gruppe A	Gruppe B	
Gruppe I	13	4	Fälle
Gruppe II	39	8	Fälle
Gruppe III	16	7	Fälle

"Langsame Sättigung"

	Gruppe A	Gruppe B	
Gruppe I	5	1	Fälle
Gruppe II	24	4	Fälle
Gruppe III	4	3	Fälle

Für dieses Kollektiv von 128 Fällen wurden die folgenden 5 Parameter untersucht, mit deren Hilfe die Digitaliswirkung objektiviert werden sollte.

1. **P u l s v e r l a u f** : Aufgezeichnet wurde an jedem Tage der Mittelwert von morgendlicher und abendlicher Pulszählung. Als Frequenzänderung galt nur eine solche von mindestens 10% des Ausgangswertes. Bei Bestehen eines Pulsdefizits berücksichtigten wir den zentralen Puls. In 8 Fällen des Kollektivs, die eine Temperaturerhöhung über 37,5°C zeigten, wurden pro Grad Temperaturerhöhung 8 Schl./min von den morgendlichen und abendlichen Werten abgezogen (Tabellen s. Anhang S. 64-68 und S. 79).

2. **G e w i c h t s v e r l a u f** : Hierzu wurde für die in Frage kommenden Fälle die Gewichtsveränderung graphisch dargestellt (Kurve 2, S. 14). Dabei verwerteten wir nur Gewichtsänderungen, die mindestens 1% des Aufnahmegewichts betrugen. Patienten, die an

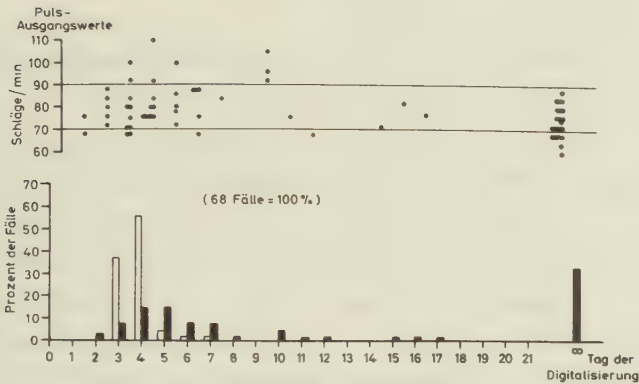
Malignomen erkrankt waren oder mit Diuretika behandelt wurden, konnten nicht berücksichtigt werden. Wir kontrollierten nur Fälle, die mit salzarmer oder salzfreier Diät ernährt worden waren (Tabellen s. Anhang S. 74-75 u. S. 80).

3. Röntgenbefund: In 23 Fällen des Ausgangskollektivs fanden wir außer dem röntgenologischen Aufnahmebefund noch eine Kontrollaufnahme des Thorax, die häufig nicht im Bereich des "Sättigungstermins" durchgeführt worden war. Aufnahmebefund und Kontrolle wurden miteinander verglichen.

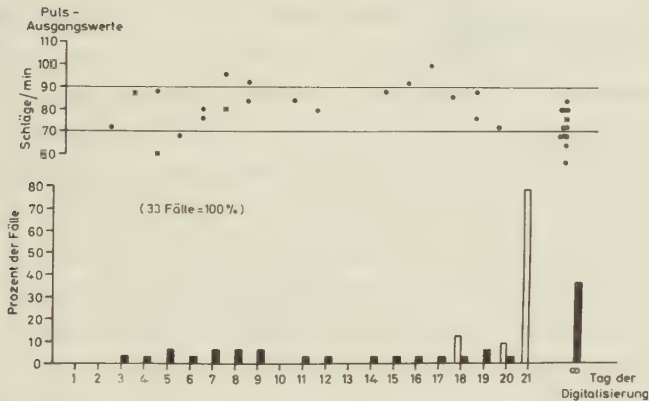
4. EKG - Befund: In 47 Fällen des Ausgangskollektivs wurde nach dem Aufnahmebefund noch eine Kontrolle durchgeführt, die ebenfalls oft nicht im Bereich des "Sättigungstermins" lag. Aufnahmebefund und Kontrolle wurden miteinander verglichen.

5. Toxische Erscheinungen: Im EKG während der Digitalisierung aufgetretene Störung des Erregungsrückganges, die im Befund ausdrücklich als digitalisbedingt erwähnt war - neu aufgetretene A-V-Überleitungsstörung - ventrikuläre Extrasystolen - Bigeminus, sowie Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurden als toxische Zeichen bewertet. Die drei letzteren nur, wenn eine andere Ursache nicht ermittelt werden konnte (Tabellen s. Anhang, S. 76-77 und S. 81).

Digoxin, mittelschnelle Sättigung, Gruppe A



Digoxin, langsame Sättigung, Gruppe A



Zeichenerklärung:

1. Die leeren Säulen zeigen den Tag der rechnerisch ermittelten maximalen Wirkdosis an.
2. Die ausgefüllten Säulen zeigen den Tag des tiefsten erreichten Pulses an.
3. Über ∞ stehen die Fälle, welche nicht mit einer Pulssenkung reagiert haben.
4. Die Punkte stellen die Pulsausgangswerte der Fälle dar, die an den jeweiligen Digitalisierungstagen den tiefsten Puls erreicht haben.

ERGEBNISSE

Zunächst verglichen wir "mittelschnelle" und "langsame Sättigung" anhand der Fälle, die mit "Sättigungsdosen" zwischen 2,10 mg und 2,90 mg behandelt worden waren (Gruppe A). 68 Fälle "mittelschneller Sättigung" standen 33 Fällen "langsamer Sättigung" gegenüber.

1. Pulsverlauf: Zuerst setzten wir den "Sättigungstag" zum Tag, an dem der tiefste Puls erreicht wurde, in Beziehung (Kurve 1, S. 11). Die Fallzahlen wurden, um eine Vergleichsmöglichkeit zwischen "mittelschneller" und "langsamer Sättigung" zu schaffen, in Prozentzahlen übertragen.

Von den "mittelschnell" gesättigten Fällen zeigten 35 = 51,5% den tiefsten Puls zwischen dem 3. und 7. Tage der Digitalisierung. In diesem Zeitraum hatten sämtliche 68 Fälle den "Vollwirkspiegel" erreicht.

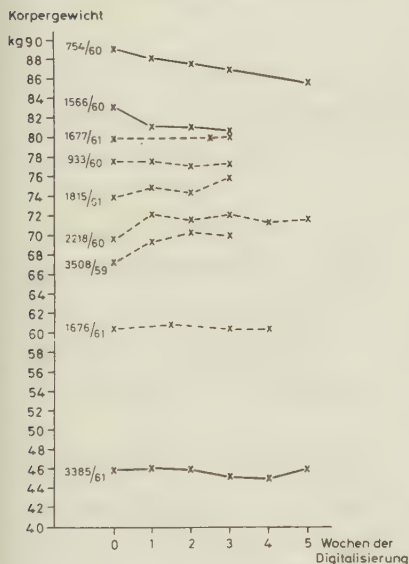
Von den "langsam" gesättigten Fällen zeigten 4 = 12,2% den tiefsten Pulswert zwischen 18. und 21. Tag, alle 33 Fälle hatten in dieser Zeit den "Vollwirkspiegel" erreicht.

Der Vergleich zeigte, daß die Pulsfrequenzsenkungen bei "langsamer Sättigung" nahezu gleichmäßig bis zum "Sättigungstermin" verteilt waren, während bei "mittelschneller Sättigung" eine deutliche Häufung der Pulssenkungen um den Sättigungszeitraum sich abzeichnete.

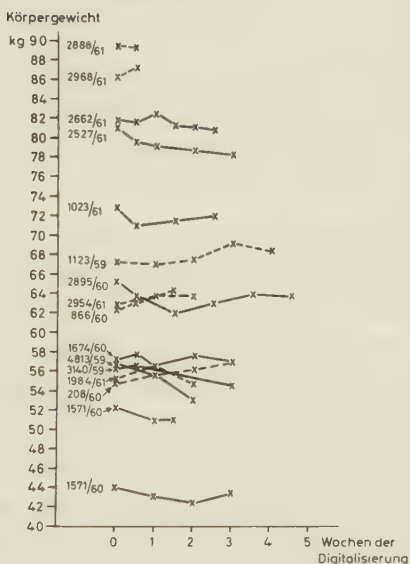
Weiterhin ließ sich ablesen, daß der Prozentsatz der Fälle, die nicht mit einer Pulssenkung reagierten, bei beiden Sättigungsarten etwa gleich hoch war: bei "mittelschneller Sättigung" 32,4%, bei "langsamer Sättigung" 36,5%.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse mußte berücksichtigt werden, daß unter Umständen durch unterschiedliche Pulsausgangswerte oder

Digoxin, langsame Sättigung, Gruppe A,
Gewichtsverläufe



Digoxin, mittelschnelle Sättigung, Gruppe A
Gewichtsverläufe



Zeichenerklärung:

1. Die Zahlen innerhalb des Koordinatensystems sind die Krankengeschichtsnummern.
2. Die durchgezogenen Linien stellen Fälle mit Gewichts-senkung dar.
3. Die unterbrochenen Linien stellen Fälle ohne Gewichts-senkung dar.

durch die verschiedene Sättigungsdauer ein Vergleich der beiden Sättigungsarten nur sehr bedingt möglich war, zumal auch eine Gliederung nach Schweregraden der Herzschildigung hier nicht erfolgte. Zu diesen Fragen m6chten wir nach Er6rterung der Punkte 2 bis 5 in einem gesonderten Abschnitt Stellung nehmen.(s. S.23-31).

2. G e w i c h t s v e r l a u f : Die Zusammenstellung der Gewichtskurven ergab bei "mittelschneller Sattigung" 16 und bei "langsamere Sattigung" 9 verwertbare F6lle.(Kurve 2, Tabelle s.Anhang S.74-75).

Das mittlere Aufnahmegewicht der "mittelschnell gesattigten" F6lle lag bei 65,2 kg, das Aufnahmegewicht der "langsam gesattigten" F6lle bei 71,9 kg.

Von den 16 "mittelschnell gesattigten " F6llen blieben 7 ohne Gewichtssenkung, von den 9 F6llen der "langsam gesattigten" Gruppe blieben 6 ohne Gewichtssenkung.

Bei der Berechnung des AusmaBes der Gewichtssenkung ergab sich f6r die "mittelschnelle Sattigung" ein Mittelwert von 3,19%, f6r die "langsame Sattigung" von 3,31% des Aufnahmegewichts.

Gliederte man die beiden Gruppen nach dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, so fiel auf, daB bei beiden Sattigungsarten in Gruppe III (schwere Herzinsuffizienz) insgesamt 4 F6lle enthalten waren, die bei bereits vorhandenen Symptomen der Rechtsinsuffizienz ein Ansteigen der Gewichtskurve zeigten. Der "langsam gesattigte" Fall (2218/60) bot als Zeichen der ungen6genden Digitalisierung eine Zunahme der Herzgr6Be. Von den drei "mittelschnell gesattigten" F6llen fanden sich bei 1123/59 keine Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz, die "Erhaltungsdosis" hielt in etwa die "Sattigungsdosis" aufrecht. Der Fall 866/60 reagierte auf die Digitalisierung mit toxischen Erscheinungen, deshalb wurde die Dauerdigitalisierung mit 0,25 mg Digoxin durchgef6hrt, dadurch sank der "Wirkspiegel" ab. Der Fall 1984/61 wurde ohne ersichtlichen Grund mit einer "Erhaltungsdosis" von 0,375 mg

Digoxin behandelt, dadurch fiel der "Wirkspiegel" auch hier ab. Wenn bei den kleinen Gruppen überhaupt eine Aussage gemacht werden konnte, so diese, daß unter "mittelschneller Sättigung" dreimal soviel Gewichtssenkungen auftraten wie bei "langsamer Sättigung" bei etwa gleicher Anzahl der Fälle, die nicht mit einer Gewichtssenkung reagierten.

Im Ausmaß der Gewichtssenkung unterschieden sich die Sättigungsarten nicht, obwohl die Aufnahmegewichte bei "langsamer Sättigung" durchschnittlich um 6 kg höher lagen als bei "mittelschneller Sättigung".

3. Röntgenbefund : Von der "mittelschnell gesättigten" Gruppe waren in 8 Fällen nach dem Aufnahmebefund noch einmal Röntgenkontrollen durchgeführt worden, die bis auf eine nicht im Bereich des Sättigungstermins lagen. In diesem einen Fall (2782/61) war das Herzvolumen von 845 ccm (V/kg 10,9) bei der Aufnahme auf 795 ccm (V/kg 10,3) am 8. Tage zurückgegangen. Das, bezogen auf das Körpergewicht "normale", Herzvolumen hatte sich auch bei Berücksichtigung einer Fehlerbreite von 30 ccm unter der Therapie noch verringert. Dieser Effekt dürfte auf eine digitalisbedingte Verringerung der Restblutmenge zurückzuführen sein. Eine Pulsfrequenzsenkung trat in diesem Fall nicht auf, da der Ausgangswert mit 68 Schl./min bereits im Normbereich lag.

Bei den übrigen 7 Fällen waren die Röntgenkontrollen zwischen dem 11. Tag und der 8. Woche durchgeführt worden. 2 Fälle (3140/59 und 1341/61), bei denen die Kontrollen am 11. bzw. 12. Digitalisierungstag gemacht wurden, zeigten unverändert eine Vergrößerung des linken Ventrikels. Im 1. Fall bestand eine Hypertonie, so daß die Herzvergrößerung wahrscheinlich hypertrophiebedingt war und daher auch eine Verkleinerung der Herzgröße nicht erwartet werden konnte. Pulssenkung und Gewichtsabnahme waren in diesem Fall vorhanden. Der 2. Fall mit normalen Blutdruckwerten reagierte ebenfalls mit einer Pulssenkung. Eine regelmäßige Gewichtskontrolle war nicht durchgeführt worden.

Bei einem Fall, der am 19. Behandlungstag kontrolliert wurde (1511/61) hatte sich die Vergrößerung des linken Herzens wieder normalisiert. Pulssenkung und Gewichtsabnahme waren ebenfalls vorhanden.

Ein Fall, der am 20. Digitalisierungstag erneut geröntgt worden war (3274/61), zeigte unverändert Stauungslungen. Das Herzvolumen war von 935 ccm (V/kg 11,6) auf 1170 ccm (V/kg 14,6) in der 5. Woche angestiegen. Auch dieser Fall hatte mit Pulssenkung auf die Digitalisierung reagiert. Eine Gewichtsabnahme wurde trotz zusätzlicher Verabreichung von Diuretika nicht erreicht.

Bei einem weiteren Fall (3223/61) wurde zunächst ein myokardgeschädigtes, nicht vergrößertes Herz gefunden. In der 6. Woche fand sich ein Herzvolumen von 830 ccm (V/kg 15,2) nach weiteren 6 Wochen war das Herzvolumen praktisch gleich geblieben (850 ccm, V/kg 15,0), in der 13. Woche wurde wieder ein normaler Herzbefund diagnostiziert. Auch hier fand sich eine Pulssenkung, die Gewichtskontrolle war nicht verwertbar.

Der Fall 2895/60 zeigte bei der Aufnahme eine Vergrößerung des linken Ventrikels und des linken Vorhofes (H.V. 750 ccm, V/kg 11,5). In der 7. Woche war das Herzvolumen auf 1003 ccm (V/kg 15,6) angestiegen. Trotz der erhöhten Pulsfrequenz von 80 Schl./min erfolgte keine Frequenzsenkung unter der Therapie. Eine ausgeprägte Gewichtsabnahme konnte dagegen nachgewiesen werden.

Der Fall 2680/61 zeigte ein hauptsächlich linksvergrößertes Herz und bot nach 8 Wochen den gleichen röntgenologischen Befund. Eine Pulssenkung war auch hier vorhanden, der Gewichtsverlauf konnte nicht verwertet werden.

Verfolgte man die Digitalisierung dieser 8 Fälle, so stellte sich heraus, daß alle einen Vollwirkspiegel zwischen 2,70 und 2,75 mg erhalten hatten. Bei 5 Fällen sank dieser Vollwirkspiegel durch niedrige Erhaltungsdosen auf 1,93 mg ab.

Einer der 5 Fälle zeigte hierbei eine leichte Besserung des Röntgenbefundes, bei dreien blieb der röntgenologische Befund gleich und ein-

mal verschlechterte er sich geringfügig. Von 2 Fällen, bei denen der Wirkspiegel annähernd gleichgehalten wurde, zeigte einer eine Verschlechterung des Röntgenbefundes, der andere einen gleichbleibenden schlechten Röntgenbefund. Ein Fall, bei dem der Wirkspiegel von 2,70 mg auf 2,23 mg absank, zeigte eine Verbesserung des Röntgenbefundes.

Zusammenfassend konnte über die Beziehung zwischen Röntgenbefund einerseits und Puls- und Gewichtsverlauf andererseits gesagt werden, daß in einem der beiden Fälle mit Besserung des Röntgenbefundes sich auch die beiden anderen Parameter gleichsinnig veränderten, während im 2. weder eine Pulsfrequenz- noch eine Gewichtsabnahme zu verzeichnen waren. Das konnte darauf zurückgeführt werden, daß in diesem Fall (2782/61) ein normaler Pulsausgangswert und keine Ödeme bestanden.

Die 6 Fälle mit Verschlechterung oder mit gleichbleibend pathologischem Röntgenbefund wiesen fünfmal Pulsfrequenzsenkungen auf, Gewichtsabnahme in 2 Fällen.

Von der "langsam gesättigten" Gruppe waren in 10 Fällen die röntgenologischen Aufnahmebefunde noch einmal kontrolliert worden, viermal wurden diese Kontrollen im Bereich des Sättigungstermins durchgeführt. In einem Fall wiederholte man die Röntgenaufnahme am 5. und 13. Digitalisierungstag. Die übrigen Kontrollen wurden in der 5. - 10. Woche durchgeführt. In 6 der 10 Fälle fanden wir bereits einen normalen Aufnahmebefund vor. Zur Beurteilung einer Digitaliswirkung kamen daher nur die übrigen 4 in Frage:

Der Fall 3059/61 verringerte sein Herzvolumen von 735 ccm (V/kg 14,1) am Aufnahmetag auf 615 ccm (V/kg 11,8) am 16. Tag. Der Pulsausgangswert lag im Normbereich und es erfolgte keine Pulssenkung. Eine Gewichtsabnahme konnte nachgewiesen werden.

Der Fall 1369/61 zeigte am 19. Tag unverändert eine Vergrößerung beider Ventrikel. Eine Pulssenkung war vorhanden, der Gewichtsver-

lauf war nicht kontrolliert worden.

Der Fall 2218/60, bei dem bei der Aufnahme ein allseits vergrößertes Herz und Stauungshili diagnostiziert worden waren, wies nach weiteren 9 Wochen eine Größenzunahme des Herzens auf, die Stauungshili bestanden weiter. Eine Pulssenkung war vorhanden, Gewichtszunahme bei Zeichen der Rechtsinsuffizienz.

Der Fall 1361/61, bei dem zu Beginn der Behandlung ein etwas zu großes Herz gefunden worden war, bot in der 16. Woche einen normalen röntgenologischen Herzbefund. Außerdem wurde eine Abnahme der Pulsfrequenz festgestellt, der Gewichtsverlauf war nicht registriert worden.

Mit den oben beschriebenen Gruppen ließ sich ein Vergleich zwischen "mittelschneller" und "langsamer Sättigung" nicht ausstellen, da die Fallzahlen zu gering waren. Außerdem stand die Mehrzahl der erhobenen Röntgenbefunde nicht in Beziehung zum jeweiligen Sättigungstermin, so daß eine eindeutige Digitalisabhängigkeit der Veränderungen nicht behauptet werden konnte.

Es erschien uns bemerkenswert, daß sowohl bei "mittelschneller" als auch bei "langsamer Sättigung" Fälle beschrieben wurden, deren Röntgenbefund sich unter der Therapie verschlechterte oder bei denen ein ausgeprägt pathologischer Befund bestehen blieb. Bei unserer katanestischen Untersuchung war eine Prüfung der individuellen Digitalisverträglichkeit nicht möglich. Das Ergebnis kann demnach nur als Effekt der gegebenen Schemadosis gewertet werden.

4. E K G - B e f u n d : Unter den "mittelschnell gesättigten" Fällen fanden sich 18, bei denen nach dem Aufnahme-EKG noch einmal eine Kontrolle durchgeführt worden war. Neunmal lag diese Kontrolle im Bereich des Sättigungstermins.

Bei zwei dieser Fälle trat, nachdem bei der Aufnahme normaler Stromverlauf registriert worden war, im Bereich des Sättigungstermins eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückganges auf.

Von 9 Fällen mit mäßig pathologischen Aufnahmebefunden (Störung des Erregungsrückgangs, vereinzelt ventrikuläre Extrasystolen, Linkstyp, WPW-Syndrom) zeigten 2 eine Befundsbesserung durch Ausbleiben der Extrasystolen. In einem Fall blieb der Befund gleich. Bei 5 weiteren Fällen wurde digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs registriert. Bei dem letzten Fall war das zunächst bestehende WPW-Syndrom verschwunden, dafür trat unter der Behandlung eine Störung des Erregungsrückgangs auf, die nicht digitalisbedingt erschien. Bei einer weiteren Kontrolle war das WPW-Syndrom neben der Störung des Erregungsrückgangs wieder nachweisbar.

Von 4 Fällen, die schwere EKG - Veränderungen boten (alter Herzinfarkt, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, vorübergehender sinuaurikulärer Block), blieb in drei Fällen der Befund gleich. Im vierten Fall trat eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs auf.

Bei den verbleibenden 3 Fällen bestand eine schnelle Form der absoluten Arrhythmie. In 2 dieser Fälle ging die absolute Arrhythmie in die langsame Form über, der dritte zeigte bei der Kontrolle einen Sinusrhythmus. In 2 Fällen fand sich zusätzlich eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs.

Bei den "langsam gesättigten" Fällen fanden sich 16, die nach dem Aufnahme-EKG noch einmal kontrolliert worden waren. In 5 Fällen wurde die Wiederholung des EKGs im Bereich des Sättigungstermins durchgeführt.

Von 9 Fällen mit leichteren EKG-Befunden (Störung des Erregungsrückgangs, vereinzelt ventrikuläre Extrasystolen, Linkstyp) zeigte einer eine Befundsbesserung durch Rückgang der Störung des Erregungsrückgangs. In 2 Fällen veränderte sich der Befund nicht. In den restlichen 6 Fällen trat eine Störung des Erregungsrückgangs neu auf, die viermal sicher digitalisbedingt war. In 2 dieser 4 Fälle kam es außerdem zu einer A.V.-Überleitungsstörung. In einem weiteren Fall erschien eine absolute Arrhythmie neu.

Von 5 Fällen mit schweren EKG Veränderungen (alter Herzinfarkt, Störung der Erregungsausbreitung in den Vorhöfen, Linksschenkelblock, A.V.-Überleitungsstörung) veränderte sich in zweien der Befund nicht wesentlich. In 2 weiteren Fällen trat eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückganges auf und im letzten Fall, bei dem eine A.V.-Überleitungsstörung vorbestanden hatte, kam es zu einem zeitweisen sinuaurikulären Block.

2 Fälle mit mittelschneller bzw. langsamer Form der absoluten Arrhythmie zeigten während der Digitalisierung keine Befundsänderung.

Ein verwertbares Ergebnis war nur die Tatsache, daß bei mittelschneller Sättigung in 10 Fällen, bei langsamer Sättigung in 7 Fällen digitalisbedingte EKG-Veränderungen auftraten. Es bestand also in dieser Hinsicht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Sättigungsarten.

Daneben erschien uns bemerkenswert, daß die drei absoluten Arrhythmien bei "mittelschneller Sättigung" gebessert wurden (zweimal kam es zu einem deutlichen Frequenzrückgang und im dritten Fall kehrte der Sinusrhythmus zurück); bei "langsamer Sättigung" dagegen bestanden die beiden absoluten Arrhythmien unverändert weiter.

Verglich man Pulsverlauf und Röntgenbefunde als Kriterien des Digitalisierungserfolges bei den Gruppen mit und ohne digitalisbedingten EKG-Veränderungen, so ergab sich kein verwertbarer Unterschied.

5. T o x i s c h e E r s c h e i n u n g e n : (s. Tabelle Anhang S. 76-77). Von den 68 Fällen, die "mittelschnell gesättigt" waren, wurden in 14 Fällen = 20,6 % toxische Erscheinungen registriert. Es traten viermal Brechreiz oder Erbrechen als toxisches Symptom auf. Achtmal zeigten sich digitalisbedingte Veränderungen im EKG und zweimal kam es zu Brechreiz bei gleichzeitig bestehenden EKG-Veränderungen.

Brechreiz und Erbrechen (subjektive toxische Erscheinungen) traten

immer im Bereich des Sättigungstermins auf (3. - 7. Tag), während die EKG-Veränderungen fünfmal auch in einem größeren Abstand vom "Sättigungstermin" gefunden wurden. Meist waren die digitalisbedingten EKG-Veränderungen und die subjektiven toxischen Erscheinungen kurze Zeit nach Erreichen des "Sättigungstermins" registriert worden. Am Tage der Registrierung war der Wirkspiegel unter der Erhaltungstherapie wieder abgesunken, so daß die Dosis am Tage der Registrierung im Mittel (2,26 mg) niedriger lag als die maximale Wirkdosis (2,60 mg). Interessant erschienen in diesem Zusammenhang die 5 Fälle, bei denen EKG-Veränderungen noch 5 bis 24 Tage nach dem "Sättigungstag" nachweisbar waren, wobei die vorher höhere Dosis keine subjektiven toxischen Erscheinungen hervorgerufen hatte. Nach dem Gesagten konnten wir die wirkliche toxische Dosis mit der "Sättigungsdosis" gleichsetzen.

Bei keinem der 7 darauf untersuchten Fälle war der Serum-K⁺-Spiegel erniedrigt.

Die Verteilung der 14 Fälle unter die Gruppen I - III ergab keine Bevorzugung einer bestimmten Gruppe.

Bei den 33 Fällen "langsamer Sättigung" fanden wir siebenmal = 21,2% toxische Erscheinungen. Es traten sechsmal digitalisbedingte EKG-Veränderungen auf und einmal kam es zu Erbrechen bei EKG-Veränderungen.

Fünfmal wurden die Symptome im Bereich des Sättigungstermins registriert. Je einmal trat eine digitalisbedingte EKG-Veränderung am 5. und 30. Tag auf.

Auch hier war in keinem der 4 daraufhin untersuchten Fälle der Serum-K⁺-Spiegel unter die Norm erniedrigt.

Entsprechend der Verteilung der 33 Fälle unter die Gruppen I - III wurde die überwiegende Merzhzahl der subjektiven und im EKG nachweisbaren Digitaliseffekte in Gruppe II registriert.

Beim Vergleich zwischen den beiden Sättigungsarten zeigte sich, daß Erbrechen und Brechreiz bei "mittelschneller Sättigung" (6 von 68 Fällen) häufiger auftrat als bei "langsamer Sättigung" (1 von 33 Fällen). Digitalisbedingte EKG-Veränderungen traten bei beiden Sättigungsarten etwa gleich häufig auf: bei "mittelschneller Sättigung" in 10 von 18 Kontroll-EKGs und bei "langsamer Sättigung" in 7 von 16 Kontroll-EKGs.

Die mittlere Dosis, bei der toxische Erscheinungen auftraten, lag für die "mittelschnelle Sättigung" etwas höher (2,60 mg) als für die "langsame Sättigung" (2,45 mg).

In keinem der untersuchten Fälle war der Serum-K⁺-Spiegel unter die Norm erniedrigt.

Bei der Verteilung der toxischen Symptome unter die Schweregradsgruppen fiel auf, daß Brechreiz und Erbrechen in Gruppe III bei "mittelschneller Sättigung" gehäuft auftraten: Gruppe I 1 von 13 Fällen, Gruppe II 1 von 39 Fällen, Gruppe III 4 von 16 Fällen. Die digitalisbedingten EKG-Veränderungen zeigten dagegen keine charakteristische Verteilung unter die Schweregradsgruppen.

Bisher war die digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs bei der Zahl der digitalisbedingten EKG-Veränderungen mit berücksichtigt worden. Wertete man das Auftreten dieser Veränderung nicht als toxischen Effekt, so zeigte die "mittelschnelle Sättigung" 8mal = 11,8% toxische Symptome. Dabei handelte es sich 6mal um Erbrechen oder Brechreiz und 2mal um toxische EKG-Veränderungen (A.V.-Überleitungsstörung, ventrikuläre Extrasystolen). Von den "langsam gesättigten" Fällen reagierten 4 = 12,2% mit toxischen Erscheinungen und zwar 4mal mit EKG-Veränderungen (AV-Überleitungsstörung, sinuaurikulärer Block, absolute Arrhythmie). Das Auftreten der absoluten Arrhythmie war kombiniert mit Erbrechen.

Bei vorsichtiger Interpretation ließe sich als Zusammenfassung der Befunde sagen, daß in bezug auf das Auftreten subjektiver Toxizitätszeichen ein Unterschied zwischen "mittelschneller" und "langsamer Sättigung" bestand.

Stellungnahme zu den Fragen, die bei der Erörterung des Pulsverlaufes unter der Digitalisierung aufgetreten waren.

1. Pulsausgangswert: (s. Kurve 1, S. 11 und Tabelle Anhang S. 64-68). Ein Grund dafür, daß bei beiden Sättigungsarten ein nicht unwesentlicher Teil der Fälle unter der Digitalisierung keine Pulsfrequenzsenkung zeigte, könnte darin liegen, daß der Pulsausgangswert bei diesen Fällen bereits im Normbereich lag.

Der mittlere Pulsausgangswert lag bei beiden Sättigungsarten etwa gleich hoch: "mittelschnelle Sättigung" 78 Schl./min (60 bis 110 Schl./min), "langsame Sättigung" 79 Schl./min (56 bis 116 Schl./min).

Die "mittelschnell gesättigten" Fälle mit Pulssenkung ergaben einen mittleren Pulsausgangswert von 80 Schl./min (68 - 110), die "langsam gesättigten" Fälle mit Pulssenkung ergaben einen Pulsausgangswert von 84 Schl./min (60 - 116 Schl./min):

Die "mittelschnell gesättigten" Fälle ohne Pulssenkung ergaben einen Ausgangswert von 75 Schl./min (60 - 88 Schl./min), die "langsam gesättigten" Fälle ohne Pulssenkung einen Pulsausgangswert von 72 Schl./min (56 - 84 Schl./min).

Aus diesem Zahlenvergleich ging hervor, daß die Sättigungsarten in bezug auf ihre Pulsausgangswerte die gleiche Ausgangssituation boten. Bei den Fällen, die mit einer Pulssenkung reagiert hatten, ergab sich zwar ein mittlerer Pulsausgangswert, der höher lag als bei den Fällen ohne Pulssenkung, die Ausgangswertbereiche der beiden Gruppen überschnitten sich jedoch so, daß nur bei Ausgangswerten über 88 Schl./min in jedem Fall eine Pulsfrequenzsenkung gefunden wurde. Allgemein ließ sich daraus ableiten, daß nur bei deutlich erhöhten Ausgangsfrequenzen durch die Digitalisierung immer eine Frequenzsenkung erreichbar war.

2. Ausmaß der Pulssenkung: Da die mittleren Pulsausgangswerte der

Sättigungsarten etwa gleich hoch waren, konnten wir auch das Ausmaß der Pulssenkung vergleichen. Hierzu wurde die Spanne zwischen Pulsausgangswert und tiefstem erreichten Puls in Prozent des Ausgangswertes registriert (Tabelle s. Anhang S. 64-68). Bei Errechnung des Mittelwertes ergab sich für die "mittelschnelle Sättigung" ein Ausmaß der Pulssenkung von 17% (10 - 52 %) des Pulsausgangswertes und für die "langsame Sättigung" von 22% (11 - 39%). Da das Ausmaß der Pulssenkung naturgemäß auch von der Höhe des Pulsausgangswertes mitbestimmt wurde, stellten wir zwei Gruppen einander gegenüber, deren eine nur Fälle mit Pulsausgangswerten ≥ 90 Schl./min enthielt, in der anderen waren die übrigen Fälle zusammengefaßt.

8 "mittelschnell gesättigte" Fälle, deren mittlerer Ausgangspuls 98 Schl./min betrug, reagierten mit einer Pulssenkung um 25% des Pulsausgangswertes, während die restlichen 38 Fälle bei einem mittleren Ausgangswert von 78 Schl./min im Durchschnitt nur eine Pulssenkung um 16% erfuhren.

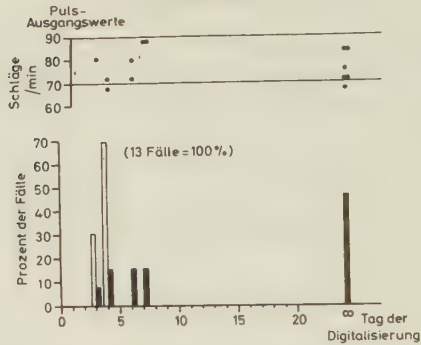
Bei "langsamer Sättigung" lag der Ausgangswert in 5 Fällen über 90 Schl./min (Mittelwert 99 Schl./min). Diese 5 Fälle zeigten eine Pulssenkung um 24% des Ausgangswertes. Die restlichen 16 Fälle reagierten bei einem Ausgangswert von 79 Schl./min mit einer Pulssenkung von 21% des Ausgangswertes.

Wie zu erwarten war, lag das Ausmaß der Pulssenkung bei den Fällen mit Ausgangswerten ≥ 90 Schl./min höher als bei den Fällen mit niedrigen Ausgangswerten. Hier bestand wiederum kein wesentlicher Unterschied zwischen den Sättigungsarten.

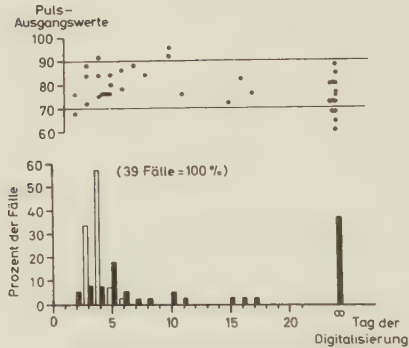
Zum Schluß sollte noch geprüft werden, ob der Schweregrad der Herzinsuffizienz einen Einfluß auf das Ausmaß der Pulssenkung hatte.

Kurve 3, Digoxin, „mittelschnelle Sättigung“, Gruppe A

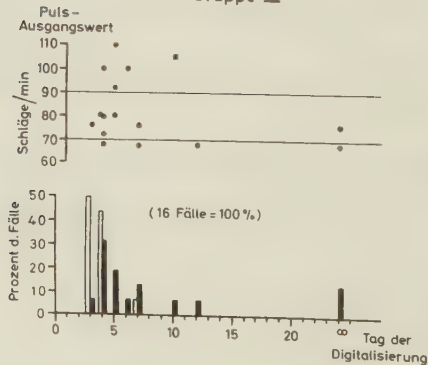
Gruppe I



Gruppe II



Gruppe III



3. Einfluß des Schweregrades der Herzinsuffizienz auf die Häufigkeit der Pulssenkung. (Kurve 3, S. 26)

Bei "mittelschneller Sättigung" traten in Gruppe I (13 Fälle) 54%, in Gruppe II (39 Fälle) 64 %, in Gruppe III (16 Fälle) 87 % Pulssenkungen auf.

Für die "langsame Sättigung" ließ sich durch die geringen Fallzahlen in den Gruppen I und III kein vergleichbares Ergebnis finden. In Gruppe I (5 Fälle) traten 4mal, in Gruppe II (24 Fälle) 13mal, in Gruppe III (4 Fälle) 4mal Pulssenkungen auf.

In den vergleichbaren Gruppen II war der prozentuale Anteil an Pulssenkungen nicht sehr unterschiedlich.

Wie für das Ausmaß der Pulssenkungen, so konnte auch für die Zahl der Pulssenkungen gezeigt werden, daß sie in Abhängigkeit zum Grad der Herzinsuffizienz stand.

Dies würde für die bekannte Tatsache sprechen, daß bei gleicher Digitalisdosierung stärker ausgeprägte Herzinsuffizienzen deutlicher reagieren als Herzinsuffizienzen leichteren Grades.

4. Gegenüberstellung der am 4. beziehungsweise am 20. Tage gesättigten Fälle.

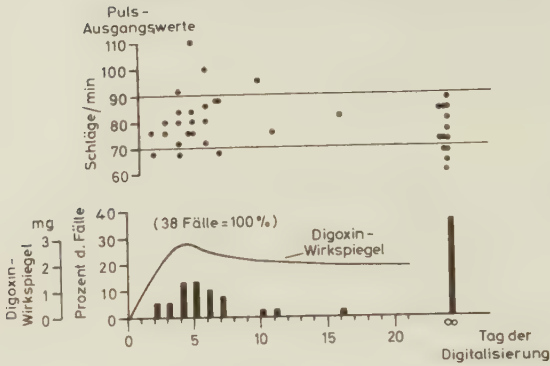
Für die bisherigen Untersuchungen waren immer die Kollektive verwandt worden, deren "Sättigungstermine" zwischen 3. und 7. Tag bzw. zwischen 18. und 21. Tag lagen. Jetzt sollten für eine klarere Darstellung der Pulswirksamkeit beider Sättigungsarten nur die am 4. bzw. am 21. Tag gesättigten Fälle einander gegenübergestellt werden (Kurve 4, S. 28).

Hier ergab sich ein Unterschied in der pulssenkenden Wirkung der Sättigungsarten insofern, als die durchschnittlichen Pulsausgangswerte unterschiedlich hoch waren. Sie lagen für die "mittelschnelle Sättigung" mit 69 Schl./min deutlich niedriger als für die "langsame Sättigung" mit 82 Schl./min. Trotz dieses Unterschiedes der Pulsausgangswerte

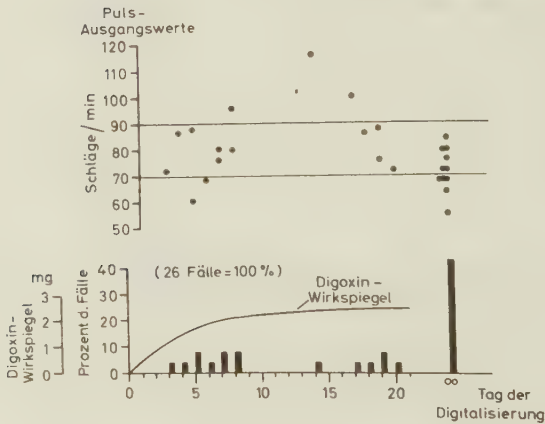
Kurve 4

- 28 -

Digoxin, am 4. Tag gesättigte Fälle, Gruppe A



Digoxin, vom 21. Tag gesättigte Fälle, Gruppe A



Zeichenerklärung siehe Kurve 1, Seite 11.

Die Linien stellen den rechnerisch ermittelten Verlauf des Digoxinspiegels bis zur maximalen Wirkdosis dar.

zeigte die "mittelschnelle Sättigung" eine gleiche Anzahl Pulssenkungen wie die "langsame Sättigung".

Bei den am 4. Tag gesättigten Fällen bestand eine Häufung der Pulssenkungen um diesen Termin. Aber nur etwas mehr als ein Drittel der Fälle mit Pulssenkung hatte den tiefsten Puls bis zum "Sättigungstag" erreicht. Ein Grund für das verzögerte Ansprechen der Pulsfrequenz wird darin gelegen haben, daß die Kreislaufumstellung, die durch die Verbesserung der Herzleistung ausgelöst wurde, eine gewisse Zeit brauchte.

Die Verteilung der Pulssenkungen bei "Sättigung" am 21. Tag fiel dadurch auf, daß von den 15 Fällen mit Pulssenkung gut die Hälfte (9 Fälle) bereits nach 8 Tagen den tiefsten Puls erreicht hatte. Bei den restlichen 6 Fällen fiel die Pulsfrequenz zwischen 14. und 21. Tag auf den niedrigsten Wert ab.

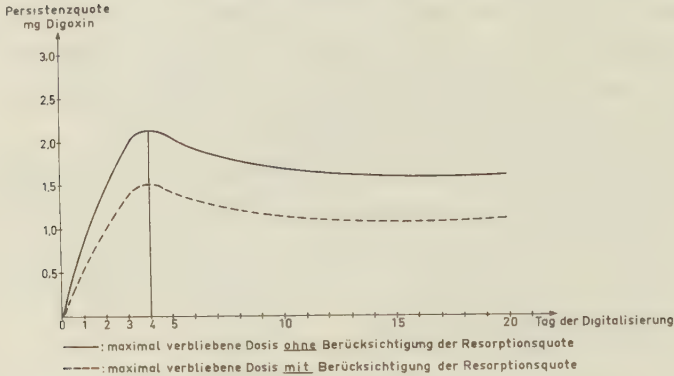
5. Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80 % der "Sättigungsdosis".

Eine Erklärung für das zuletzt Beschriebene bot sich in dem errechneten Anstieg des "Digitaliswirkspiegels". In Kurve 4, S. 28 und Kurve 5, S. 30 stellten wir den Verlauf des "Wirkspiegels" bei "Sättigung" am 4. Tag dem Anstieg des "Wirkspiegels" bei "Sättigung" am 21. Tag gegenüber. Es erschien bemerkenswert, daß bei "langsamer Sättigung" der "Wirkspiegel" bis zum 7. Tag auf etwa 80% der maximalen Wirkdosis angestiegen war. Danach zeigte die Kurve nur noch eine geringe Steigung.

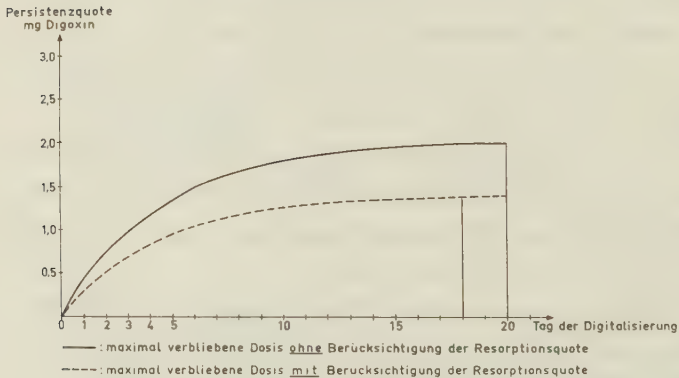
Folgende Möglichkeit, den großen Zeitunterschied zu verringern, der zwischen den "Sättigungsterminen" der beiden Sättigungsarten lag, bot sich nach dem soeben Gesagten an: Zum Vergleich der pulssenkenden Wirkung beider Sättigungsarten wurden nun die Fälle herangezogen, die mit Pulssenkung reagiert hatten, als 80% des "Vollwirkspiegels" verabreicht waren (Tabelle S. Anhang S. 69-73). Diese 80% waren bei "Sättigung" am 4. Tag nach 2 bis 3 Tagen, bei "Sättigung" am 21. Tag nach 6 - 7 Tagen erreicht.

Kurve 5

Mittelschnelle Sättigung Gruppe A



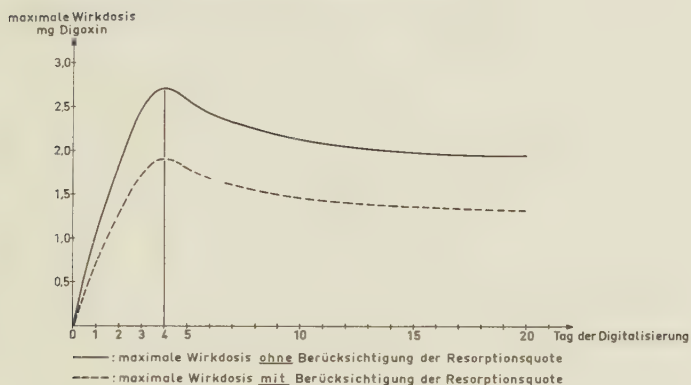
Langsame Sättigung Gruppe A



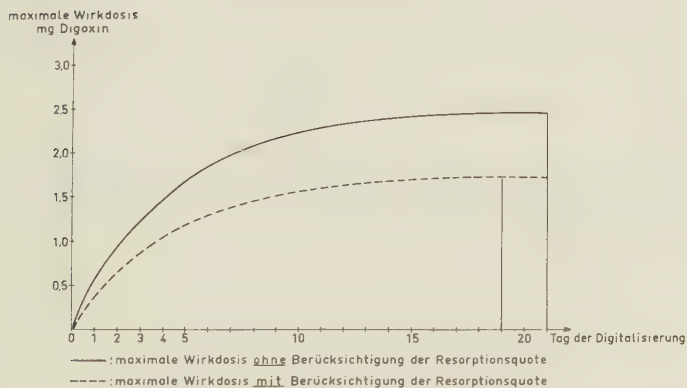
Die errechneten Werte, nach denen die Kurven gezeichnet sind, finden sich im Anhang auf den Seiten 82 - 84.

Kurve 5

Mittelschnelle Sättigung Gruppe A



Langsame Sättigung Gruppe A



Die errechneten Werte, nach denen die Kurven gezeichnet sind, finden sich im Anhang auf den Seiten 82 - 84.

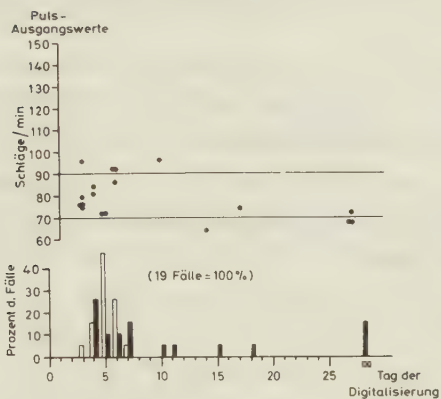
Von den 38 Fällen "mittelschneller Sättigung" hatten 3 = 7,9% bis zum Erreichen von 80% des "Vollwirkspiegels" mit Pulssenkung reagiert, bei den 26 Fällen "langsamer Sättigung" waren es 7 = 26,9 %.

Wie bereits erwähnt, bestand zwischen den beiden Sättigungsarten kein wesentlicher Unterschied in den mittleren Pulsausgangswerten. 80% der maximalen Wirkdosis betrugen bei "mittelschneller Sättigung" (2,15 mg) etwas mehr als bei "langsamer Sättigung" (1,98 mg). Ebenfalls unterschieden sich die Fälle, die bis zum Erreichen der 80% mit Pulssenkung reagiert hatten, bei den Sättigungsarten nur geringfügig voneinander. Die drei Fälle "mittelschneller Sättigung" wiesen einen Pulsausgangswert von 73 Schl./min auf, die Dosishöhe betrug 2,16 mg. Die sieben Fälle "langsamer Sättigung" wiesen einen Pulsausgangswert von 76 Schl./min auf, die Dosishöhe betrug 1,98 mg.

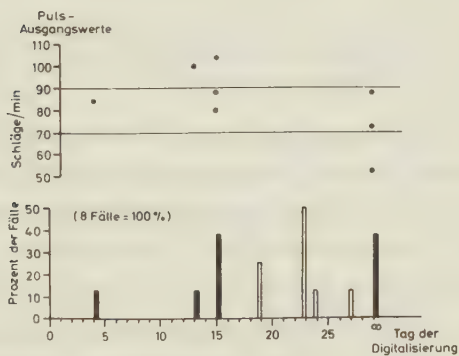
Aus Kurve 5 ließ sich weiter ablesen, daß die rechnerisch ermittelten "Wirkspiegel" am 9. Tag die gleiche Höhe erreicht hatten. Bis zu diesem Zeitpunkt hatten von den 24 Fällen, die bei "Sättigung" am 4. Tag eine Pulssenkung zeigten, 21 Fälle diese Pulssenkung erreicht, während bei "Sättigung" am 21. Tag von 15 Fällen 9 bis zum 9. Tag mit Pulssenkung reagiert hatten. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß trotz rechnerisch gleicher Wirkdosis die Änderung der Pulsfrequenz je nach Geschwindigkeit der Zuführung von Digoxin unterschiedlich ist.

Kurve 6

Kurve 6, Digoxin, „mittelschnelle Sättigung“,
Gruppe B



Kurve 6, Digoxin, „langsame Sättigung“, Gruppe B



Zeichenerklärung siehe Kurve 1, Seite 11.

Vergleich von "mittelschneller" und langsamer Sättigung" anhand der mit großen Sättigungsdosen behandelten Fälle.

Bedingt durch die geringe Zahl verwertbarer Fälle konnten an der Gruppe B (maximalen Wirkdosen zwischen 2,91 mg und 3,73 mg) die Untersuchungen entsprechend den auf S. 25-34 durchgeführten nicht angestellt werden. Für den Vergleich mit der oben untersuchten Gruppe A ließen sich dennoch einige verwertbare Anhaltspunkte finden.

19 "mittelschnell gesättigte" Fälle standen 8 "langsam gesättigten" gegenüber.

1. P u l s v e r l a u f: In Kurve 6 (S. 32) wurde der "Sättigungstag" zum Tag der tiefsten erreichten Pulsfrequenz in Beziehung gesetzt.

Von den 19 "mittelschnell gesättigten" Fällen zeigten 12 den tiefsten Puls im "Sättigungsbereich" (3. - 7. Tag der Digitalisierung).

Von den 8 "langsam gesättigten" Fällen zeigte keiner den tiefsten Puls im Bereich der Sättigungstermine (19. - 27. Tag).

Wie in Gruppe A, so bestand auch hier bei den "mittelschnell gesättigten" Fällen ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Erreichen des "Vollwirkspiegels" und der tiefsten erreichten Pulsfrequenz. Bei "langsamer Sättigung" konnte dieses Verhältnis auch für Gruppe B nicht nachgewiesen werden.

Bei "mittelschneller Sättigung" schien die pulssenkende Wirkung ausgeprägter zu sein (16 von 19 Fällen) als bei "langsamer Sättigung" (5 von 8 Fällen).

Im Verhältnis zur Gesamtzahl der Fälle traten in Gruppe B etwa doppeltsoviel Pulssenkungen auf wie in Gruppe A.

2. G e w i c h t s v e r l a u f: Es fanden sich 10 verwertbare Fälle bei "mittelschneller Sättigung" und 1 bei "langsamer Sättigung"

(Tabelle s. Anhang S. 80).

Das mittlere Aufnahmegewicht der "mittelschnell gesättigten" Fälle betrug 76,6 kg. Der "langsam gesättigte" Fall hatte ein Ausgangsgewicht von 54,1 kg.

Von den "mittelschnell gesättigten" Fällen reagierten 7 mit Gewichts-senkung, das Gewicht des "langsam gesättigten" Falles verringerte sich nicht.

Bei Berücksichtigung des tiefsten erreichten Gewichtes betrug das Ausmaß der Gewichtssenkung bei "mittelschneller Sättigung" 3,9% des Aufnahmegewichtes.

Unter den beschriebenen Fällen fanden sich zwei, bei denen trotz ausgeprägter Herzinsuffizienz keine Gewichtsabnahme erreicht wurde (2174/59 und 3921/59). In beiden Fällen sank der "Wirkspiegel" unter der Erhaltungstherapie wieder ab. Der Fall 2174/59 reagierte auf die Verabreichung eines Diuretikums mit einer deutlichen Gewichts-abnahme. Dabei hatte sich der röntgenologische Herzbefund unter der Therapie nicht gebessert. Das Herzvolumen war unverändert 1420 ccm (V/kg 16,9) geblieben. Da unter den verwendeten Digita-lisdosen toxische Erscheinungen nicht aufgetreten waren, konnte die Vermutung geäußert werden, daß die angewandte Digitalisdosis noch zu niedrig war.

Im Fall 2931/59 war keine Röntgenkontrolle durchgeführt worden, daher konnte über Besserung oder Verschlechterung der Herz-insuffizienz keine sichere Aussage gemacht werden.

Ein Vergleich zwischen den beiden Sättigungsarten war mittels der Gewichtsverläufe nicht möglich. Gegenüber der Gruppe A war in bezug auf die Anzahl und das Ausmaß der Gewichtssenkungen kein we-sentlicher Unterschied zu vermerken.

3. R ö n t g e n b e f u n d: Bei den 19 "mittelschnell gesättigten" Fällen waren 5mal Röntgenkontrollen nach dem Aufnahmebefund durchgeführt worden. Diese lagen nicht im Bereich des Sättigungs-

termins.

Kasuistisch erschien uns der Fall 451/61 besonders aufschlußreich. Die erste Kontrolle wurde am 10. Digitalisierungstag durchgeführt, dabei zeigte sich ein Rückgang der zunächst gefundenen Stauungshili und Stauungslungen. Das Herzvolumen war gleichgeblieben (1500 ccm, V/kg 17,4 bzw. 1470 ccm, V/kg 17,5). Am 27. Tag wurde wieder eine Zunahme der Insuffizienzzeichen gefunden, am 40. Tag hatte das Herzvolumen deutlich zugenommen und am 48. Tag waren die Insuffizienzzeichen wieder schwächer ausgeprägt als bei der Aufnahme. Bei Betrachtung des Digitalisierungsverlaufs zeigte sich, daß durch den Versuch, die niedrigste Erhaltungsdosis zu finden, der "Wirkspiegel" zunächst etwas zu stark absank. Dann wurde, wie aus der Röntgenkontrolle am 48. Tag zu ersehen war, die vollwirksame Erhaltungsdosis gegeben.

Im Fall 1094/59 ging eine mäßige Linksvergrößerung des Herzens bis zur Kontrolle am 13. Tag zurück. Der Herzbefund war wieder normal geworden.

Im Fall 921/59 hatte sich nach 17 Tagen das Herz verkleinert, die zunächst erweiterten Hilusgefäße waren enger geworden.

Im Fall 2174/59 fand sich nach 7 Wochen ein Rückgang der Linksedekompensation. Das Herzvolumen war dabei gleichgeblieben (1420 ccm, V/kg 17,5).

Ein weiterer Fall, der nach 7 Wochen kontrolliert worden war, zeigte wie bei der Aufnahme ein relativ großes Herz (HV 1250 ccm, V/kg 14,7) ohne krankhafte Umformung.

Verfolgte man die Digitalisierung dieser 5 Fälle, so stellte sich heraus, daß alle einen "Vollwirkspiegel" zwischen 2,95 mg und 3,52 mg erhalten hatten. In allen Fällen sank der "Wirkspiegel" bis zur Durchführung der Röntgenkontrolle ab. Dennoch hatte sich der Befund 4mal deutlich gebessert. Einmal war der mäßig pathologische Röntgenbefund bestehen geblieben.

Für einen Vergleich zwischen "mittelschneller" und "langsamer Sättigung" stand uns kein Fall der zweiten Sättigungsart zur Verfügung.

Abschließend sollte nicht unerwähnt bleiben, daß in der hier besprochenen Gruppe B alle Fälle mit deutlichen röntgenologischen Herzinsuffizienzzeichen auf die Digitalisierung mit einer Befundbesserung reagiert hatten. In Gruppe A fanden sich dagegen Fälle, die bei der angewandten Dosis einen gleichbleibend pathologischen oder noch eine Verschlechterung des Herzbefundes zeigten.

4. E K G - B e f u n d : Unter den "mittelschnell gesättigten" Fällen fanden sich 11, bei denen nach dem Aufnahme-EKG noch eine Kontrolle durchgeführt worden war. Dreimal lag diese Kontrolle im Bereich des Sättigungstermins.

Im ersten dieser Fälle (1244/60) trat nach anfänglich normalem Stromverlauf eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs auf. Der zweite (2199/60) zeigte bei vorbestehendem Linkstyp mit Störung des Erregungsrückgangs eine Zunahme der letzteren im Kontroll-EKG, die auf Digitaliswirkung zurückzuführen war. Beim dritten Fall (3921/59) veränderte sich der Befund (alter Vorderwandinfarkt) nicht.

Zwei Fälle waren am 8. Tag kontrolliert worden, davon trat bei einem (1094/59) nach normalem Stromverlauf bei der Aufnahme eine digitalisbedingte Störung des Erregungsrückgangs auf. Beim zweiten (451/61) sah man zunächst einen überdrehten Linkstyp mit Störung des Erregungsrückgangs, die bei der Kontrolle zurückgegangen war. Dafür hatte sich die Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung verstärkt.

Beim Fall 2127/60 wurde am 10. Tag wie bei der Aufnahme ein Linksschenkelblock registriert.

Bei einem am 12. Tag kontrollierten Fall (2776/60 hatte sich aufgrund der Digitalisierung eine bestehende Störung des Erregungs-

rückgangs verstärkt. Außerdem war, ebenfalls als Digitaliseffekt, eine hypokalzämie-bedingte QT-Verlängerung zur Norm zurückgekehrt.

In einem weiteren Fall (2666/61) war das Kontroll-EKG am 13. Tag durchgeführt worden, dabei hatte sich die Frequenz der absoluten Arrhythmie stark verringert, außerdem wurde eine ebenfalls auf den Digitaliseffekt zurückführende Zunahme der Störung des Erregungsrückgangs bemerkt.

Bei einem am 17. Tag kontrollierten Fall (921/59) hatte durch die Glykosidmedikation die Störung des Erregungsrückgangs zugenommen, zudem war eine Sinusbradykardie aufgetreten.

Einmal (164/60) war die Kontrolle in der 4. Woche durchgeführt worden, dabei zeigte sich eine Störung des Erregungsrückgangs, die aber nicht mit der Digitalisierung in Zusammenhang gebracht wurde.

Bei einem in der 7. Woche kontrollierten Fall (2174/59) war die mittelschnelle Form der absoluten Arrhythmie in die langsame übergegangen, außerdem hatte die Störung des Erregungsrückgangs zugenommen. Aufgrund des langen Zeitabstandes der Befunde konnte ein Zusammenhang zwischen dieser Zunahme der Störung des Erregungsrückgangs und der Digitalisierung nicht sicher angenommen werden.

Bei den "langsam gesättigten" Fällen fanden wir einen, der nach dem Aufnahmebefund noch kontrolliert worden war (853/60). Nachdem bei der Aufnahme eine Linksverspätungskurve und ein P-kardiale nachgewiesen wurden, zeigte das EKG am 18. Digitalisierungstag außerdem einen Bigeminus sowie ventrikuläre Extrasystolen als Folge einer Digitalisintoxikation.

Verwertet werden konnte nur die Tatsache, daß in 7 der insgesamt untersuchten 12 Fälle digitalisbedingte EKG-Veränderungen aufgetre-

ten waren. Vergleich man Pulsverlauf, Gewichtsverlauf und Röntgenbefunde als Kriterien des Digitalisierungserfolges bei den Gruppen mit und ohne digitalisbedingte EKG-Veränderungen, so ergab sich kein verwertbarer Unterschied.

5. T o x i s c h e E r s c h e i n u n g e n : (s. Tabelle Anhang S. 81). Bei den 19 "mittelschnell gesättigten" fanden wir 6mal = 31,6% digitalisbedingte EKG-Veränderungen. Erbrechen oder Brechreiz wurden nicht registriert. 4mal wurden die EKG-Veränderungen unabhängig vom Sättigungstermin gefunden, 2mal wurden sie 2 Tage nach dem Sättigungstermin erfaßt. Da unter der "Erhaltungstherapie" der "Wirkspiegel" wieder abzusinken begann, lag die errechnete Digitalisdosis am Tag der Registrierung niedriger (im Mittel für die 6 Fälle 2,57 mg) als die "Sättigungsdosis" (3,16 mg). Interessant erschienen in diesem Zusammenhang die 4 Fälle, bei denen EKG-Veränderungen noch 4 - 10 Tage nach dem "Sättigungstermin" nachweisbar waren, wobei die vorher höhere Dosis keine subjektiven toxischen Erscheinungen (Erbrechen oder Brechreiz) hervorgerufen hatte. Nach dem Gesagten konnten wir die wirkliche toxische Dosis mit der "Sättigungsdosis" gleichsetzen.

Die in einem Fall durchgeführte Bestimmung des Serum-K⁺-Spiegels ergab einen Normalwert.

Bei der Einteilung der Fälle unter die Gruppen I - III fand sich bei keiner eine Häufung von Toxizitätszeichen.

Bei den 8 "langsam gesättigten" Fällen fanden wir einmal toxische Erscheinungen, die besonders stark ausgeprägt waren (Bigeminus, ventrikuläre Extrasystolen). Zur Zeit des am 18. Tag registrierten Bigeminus betrug der "Wirkspiegel" 3,68 mg, lag also wesentlich höher als die bisher gefundenen toxischen Dosen. Eine Bestimmung des Serum-K⁺-Spiegels war nicht durchgeführt worden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen ließ sich ein Vergleich beider Sättigungsarten nicht durchführen. Eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und dem Auftreten toxischer Erscheinungen konnte nicht hergestellt werden.

Im Vergleich zu Gruppe A waren bei den "mittelschnell gesättigten" Fällen hier trotz der höheren Dosierung subjektive toxische Erscheinungen nicht nachweisbar. Bei den digitalisbedingten EKG-Veränderungen fand sich in Gruppe B ausschließlich die muldenförmige ST-Senkung. Diese digitalisbedingte Störung des Erregungsrückganges trat in den Gruppen A und B bei "mittelschneller Sättigung" etwa gleich häufig auf: in Gruppe A bei 18 Kontroll-EKGs 10mal, in Gruppe B bei 11 EKGs 6mal.

Stellungnahme zu den Fragen, die bei der Erörterung des Pulsverlaufes unter der Digitalisierung aufgetreten waren.

Gruppe B

1. Pulsausgangswert: Für beide "Sättigungsarten" lag der mittlere Pulsausgangswert etwa gleichhoch. Bei "mittelschneller Sättigung" betrug er 83 Schl./min (64 - 152 Schl./min), bei "langsamer Sättigung" 84 Schl./min (52 - 104 Schl./min).

Die "mittelschnell gesättigten" Fälle mit Pulssenkung hatten einen mittleren Pulsausgangswert von 85 Schl./min (64 - 152 Schl./min), die "langsam gesättigten" von 91 Schl./min (80 - 104 Schl./min).

Bei den "mittelschnell gesättigten" Fällen ohne Pulssenkung betrug der mittlere Pulsausgangswert 69 Schl./min (68 - 72 Schl./min), bei den "langsam gesättigten" 71 Schl./min (52 - 89 Schl./min).

Aus diesem Zahlenvergleich ging hervor, daß die Sättigungsarten in bezug auf ihre Pulsausgangswerte die gleiche Ausgangssituation boten. Weiterhin ließ sich ablesen, daß die Ausgangswerte der Fälle mit Pulssenkung höher lagen als die der Fälle ohne Pulssenkung. Wie aus den in Klammern hinzugefügten Maximal- und Minimalwerten hervorging, überschritten sich die Ausgangswertbereiche der Fälle mit und ohne Pulssenkung. Nur bei Ausgangswerten über 88 Schl./min wurde in jedem Fall eine Pulssenkung gefunden.

Ausmaß der Pulsfrequenzsenkung: Da die Voraussetzung vergleichbarer Pulsausgangswerte gegeben war, konnte das Ausmaß der pulssenkenden Wirkung der Sättigungsarten verglichen werden.

Bei "mittelschneller Sättigung" betrug das Ausmaß der Pulssenkung im Mittel 17% (11 - 50%) des Ausgangswertes, bei "langsamer Sättigung" 15% (10 - 24%).

Zusammenfassend ergab sich bei einem Vergleich der Gruppen A und B, daß bei etwa gleicher Verteilung in den Gruppen I - III die "mittelschnelle Sättigung" in Gruppe B mehr Pulsfrequenzsenkungen brachte als in Gruppe A. Die übrigen Untersuchungen des Frequenzverhaltens zeigten dagegen keine Unterschiede.

DISKUSSION

Vor der Diskussion der Ergebnisse möchten wir zur Auswahl des ausgewerteten Materials noch einmal darauf hinweisen, daß nur oral mit Digoxin behandelte Fälle berücksichtigt wurden. Bei diesen 128 Fällen handelte es sich nach dem klinischen, dem röntgenologischen und elektrokardiografischen Befund um primär linksinsuffiziente Herzen, wobei Herzvitien nicht berücksichtigt wurden. Weil in unserer Arbeit die Dosierung sowohl in bezug auf die Dosishöhe als auch auf die Zeit bis zum Erreichen des Sättigungstermins in zwei Gruppen festgelegt war (s.S. 6), haben wir uns auf die Untersuchung links geschädigter Herzen beschränkt, um ein möglichst einheitliches Ausgangskollektiv zu erhalten. Die Gliederung des Materials ist auf den Seiten 6 - 9 ausführlich besprochen.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wird in Deutschland im allgemeinen die "mittelschnelle Sättigungsbehandlung" empfohlen (1, 3, 5, 6, 7, 14, 19, 25, 30, 33), da bei der Schnelldigitalisierung relativ häufig toxische Erscheinungen auftreten (1, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 21) und weil bei "langsamer Sättigung" die Digitaliswirkung trotz gleicher rechnerisch ermittelter Dosishöhe weniger ausgeprägt zu sein scheint (20, 28).

Da in dem von uns ausgewerteten Krankenmaterial nur sehr wenige schnelldigitalisierte Fälle gefunden wurden, konnten wir nur "mittelschnelle" und "langsame" Digitalisierungsart einander gegenüberstellen. Anhand des Pulsverlaufs, des Gewichtsverlaufs, der Änderung des Röntgen- und EKG-Befundes und anhand des Auftretens von toxischen Erscheinungen wurden die beiden Sättigungsarten miteinander verglichen,

Zunächst möchten wir kurz auf den Mechanismus eingehen, der nach Digitalisbehandlung zum Rückgang der Insuffizienztachykardie führt. Man nimmt an, daß die Frequenzsenkung durch Digitalis im Wesentlichen auf indirektem Wege zustandekommt: ein insuffizientes Herz bedarf der Tachykardie, um das erforderliche Minutenvolumen zu fördern, da aufgrund der Herzmuskelschwäche das Schlagvolumen abgenommen hat. Durch die positiv inotrope Wirkung der Digitalispräparate wird das Schlagvolumen vergrößert, daher ist die Tachykardie nicht mehr erforderlich (3, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 23, 28, 30, 32). Nach der deshalb erfolgten Frequenzverlangsamung vermag das Herz ökonomischer zu arbeiten, woraus eine weitere Besserung der Herzleistung resultiert (7, 13).

Man darf daher im allgemeinen annehmen, daß dem Rückgang der Insuffizienztachykardie eine Besserung der Insuffizienzsymptome parallel geht (14, 32). Es wird aber darauf hingewiesen, daß eine Besserung der Herzleistung auch ohne Beeinflussung der Pulsfrequenz eintritt (3, 6, 7).

Ein bevorzugtes Gebiet der Digitalistherapie ist die Tachyarrhythmie, hier scheint nach der indirekten Digitaliswirkung der negativ dromotrope Effekt einen direkten Einfluß auf die Pulsfrequenz auszuüben (5, 7, 8, 11, 13, 23). Diese direkte Beeinflussung der Frequenz scheint bei den verschiedenen Präparaten verschieden stark ausgeprägt zu sein. Im Einzelfall ist schwer abzuwägen, ob die Frequenzsenkung direkt oder indirekt zustandekommt. Bei der Verminderung der Insuffizienztachykardie spielt aber wahrscheinlich der beschriebene indirekte Mechanismus die wesentliche Rolle. Da die positiv inotrope Wirkung allen Digitalispräparaten gleichermaßen eigen ist, kann bei Verabreichung äquivalenter Dosen die indirekte pulssenkende Wirkung verschiedener Präparate nicht wesentlich unterschiedlich sein (4, 23).

Unsere Untersuchungen ergaben, daß bei vergleichbaren mittleren Pulsausgangswerten der Prozentsatz der Zahl der Pulssenkungen

bei "mittelschneller" und "langsamer" Sättigung mit mittleren Digitalisdosen (Gruppe A) gleich hoch lag. Die Ursache dafür, daß etwa ein Drittel beider Gruppen nicht mit einer Pulssenkung reagiert hatte, war in einem Teil der Fälle sicher darin zu sehen, daß die Ausgangsfrequenz bereits im Normbereich lag. Durch therapeutische Digitalisdosen war eine Frequenzsenkung unter Normalwerte nicht zu erwarten (10, 14). Zum Teil lagen aber bei den Fällen ohne Pulssenkung die Frequenzen deutlich über dem Normalbereich, so daß die Höhe der Pulsausgangswerte allein keine Erklärung für das Nichtansprechen gab. Durch die Gliederung nach dem Schweregrad der Herzinsuffizienz ergab sich für die mit mittleren "Sättigungsdosen" behandelten Fälle, daß von den 34 ohne Pulssenkung nur 2 zur Gruppe der schwer insuffizienten Herzen (Gruppe III) gehörten, 25 zur Gruppe der mäßig ausgeprägten Insuffizienz (Gruppe II) und 7 zu den leicht geschädigten Herzen (Gruppe I). Betrachtete man dazu die Gesamtzahl der in den Gruppen zusammengefaßten Fälle, so zeigte sich, daß von den 20 Fällen der Gruppe III nur 2 ohne Pulssenkung geblieben waren, von den 63 Fällen der Gruppe II waren es 25 und von den 20 Fällen der Gruppe I 7 Fälle. Die schwer insuffizienten Fälle hatten in einem wesentlich höheren Prozentsatz auf die Digitalisierung reagiert als die beiden übrigen Gruppen. Die Pulsausgangswerte lagen für die Schweregradsgruppen in vergleichbaren Bereichen. Es konnte demnach vermutet werden, daß die Wirkung des Digoxin auf die Frequenz in gewisser Beziehung zum Schweregrad der Herzinsuffizienz stand insofern, als bei schwerer Insuffizienz eine deutliche Besserung der Leistung erreichbar war, die ihren Ausdruck unter anderem in der Abnahme der Insuffizientytachykardie fand. Da die Dosierung in allen drei Gruppen gleich war, konnte vermutet werden, daß schwer insuffiziente Herzen empfindlicher auf die Digitalisierung reagieren als weniger stark geschädigte. Nach dem Gesagten erhob sich die Frage, ob ein Teil der Fälle mit unzureichenden Digitalisdosen behandelt worden ist. Einen Hinweis in

dieser Richtung gab die vergleichende Betrachtung der Fälle, die mit großen Sättigungsdosen behandelt wurden. Der Übersicht halber möchten wir diesen Vergleich an den Schluß der Diskussion stellen (s.S. 48 - 52).

Während durch beide Sättigungsarten eine vergleichbare Zahl von Pulssenkungen erreicht wurde, fand sich ein deutlicher Unterschied bei der Beziehung der Pulssenkung zum Sättigungstermin.

Die "mittelschnell", das heißt in 3 - 7 Tagen, gesättigten Fälle hatten die tiefste Pulsfrequenz im Durchschnitt nach 6,1 Tagen (2 - 17 Tg.) erreicht. Demgegenüber trat der tiefste Puls bei den "langsam", das heißt nach 18 - 21 Tagen, gesättigten Fällen im Durchschnitt nach 11,0 Tagen (3 - 20 Tagen) auf. Bei den "mittelschnell gesättigten" Fällen bestand demnach eine Beziehung zwischen Pulsfrequenzsenkung und Sättigungstermin, während diese Beziehung für die "langsame Sättigung" nicht so eindeutig war.

Wie aus Kurve 5 (S. 30) hervorging, war bei ausschließlicher Behandlung mit sogenannten Erhaltungsdosen der rechnerisch ermittelte Wirkspiegel bereits am 11. Tag auf etwa 90% des Vollwirkspiegels angestiegen. Der "de facto" Vollwirkspiegel wurde also wesentlich früher erreicht als der rechnerisch ermittelte (13). Die Inkongruenz zwischen Sättigungstermin und Pulsfrequenzsenkung bestand demnach nur scheinbar.

Aus Kurve 1 (S. 11) konnte abgelesen werden, daß die Häufung der Pulssenkungen dennoch bei "mittelschneller Sättigung" wesentlich augenfälliger zum Sättigungstermin in Beziehung stand, als das bei der "langsam gesättigten" Gruppe der Fall war. Während bei "mittelschneller Sättigung" etwa 55% der Fälle bis zum 7. Tag den tiefsten Puls erreicht hatten, lagen in einem vergleichbaren Bereich um den "de facto" Sättigungstermin bei "langsamer Sättigung" nur etwa 25% der tiefsten Pulswerte. Der Streubereich war also bei "langsamer Sättigung" deutlich größer.

Durch genauere Untersuchungen stellte sich heraus, daß auch bei "mittelschneller Sättigung" die Beziehung zwischen Sättigungstermin und tiefstem Puls nicht so eng war, wie zunächst erwartet werden konnte. Kurve 4 (S. 28) zeigt eine Zusammenstellung der Tage der tiefsten Pulsfrequenz sämtlicher Fälle, die am 4. Tag den Vollwirkspiegel erreicht hatten. Die Zeit bis zum Erreichen des tiefsten Pulses wurde mit 5,7 Tagen (2 - 16 Tagen) im Durchschnitt berechnet, lag also über 24 Stunden nach dem Sättigungstermin. Dennoch bestand wieder eine klare Beziehung des Sättigungstermins zur Mehrzahl der Pulssenkungen, während das bei den am 21. Tag gesättigten Fällen nicht der Fall war.

Die nach unserer Meinung stichhaltigste Erklärung für das verzögerte Auftreten der Pulssenkung bei "mittelschneller Sättigung" (15 von 24 Fällen hatten den tiefsten Puls nach dem Sättigungstermin erreicht), bot die Vorstellung, daß der Kreislauf, ebenso wie er sich auf das Insuffizientwerden des Herzens allmählich eingestellt hatte, eine gewisse Zeit brauchte, um sich auf die verbesserte Herzleistung wieder umzustellen. Ähnliche Vermutungen hatte bereits von BOROS (7) geäußert.

Ergänzend stellten wir fest, wieviele Fälle bei 80% des Vollwirkspiegels bereits den tiefsten Pulswert erreicht hatten. Es zeigte sich, daß das bei den "langsam gesättigten" Fällen häufiger der Fall war als bei den "mittelschnell gesättigten". Bei vergleichbaren Pulsausgangswerten und bei nicht wesentlich unterschiedlichen Digitalisdosen spielte hier der Zeitfaktor die entscheidende Rolle, denn bei "mittelschneller Sättigung" waren 80% der Vollwirkdosis nach 2 - 3 Tagen erreicht, während dieselbe Dosis bei "langsamer Sättigung" nach 7 Tagen erreicht wurde. Im letzteren Fall konnte die oben erwähnte Kreislaufumstellung, die durch die Rekompensation ausgelöst worden war, während des Anstiegs der Digitalisdosis erfolgen, wogegen die Kreislaufumstellung bei "mittelschneller Sättigung" erst nach Erreichen der entsprechenden

Digitalisdosis manifest wurde. Von den "mittelschnell gesättigten" Fällen hatten bis zum 3. Tag 7,9% den tiefsten Puls erreicht, während die Fälle "langsamer Sättigung" in 26,9% bis zum 7. Tag den tiefsten Puls zeigten. Dieses Ergebnis war ein weiterer Hinweis auf die oben aufgestellte These, daß die Kreislaufumstellung nach Besserung der Herzleistung eine gewisse Zeit brauchte.

Außerdem war zu beachten, daß bei "langsamer Sättigung" die 7tägige Bettruhe wesentlich zur Rekompensation beigetragen hat. HEDLUND konnte bei einem Teil der beobachteten Patienten durch Lagerung im Herzbett, Sauerstoffatmung und Diät ohne Gabe eines Herzglykosids den Rückgang der Insuffizienzsymptome erzielen (14).

Wie auf die Anzahl der Pulssenkungen, so hatten die beiden Sättigungsarten auf das Ausmaß der Pulssenkung ebenfalls keinen wesentlich verschiedenen Einfluß. Das Ausmaß betrug für "mittelschnelle Sättigung" im Durchschnitt 17% des Pulsausgangswertes, bei "langsamer Sättigung" 22%. Wie bereits erwähnt, lagen als Voraussetzung für den Vergleich die mittleren Pulsausgangswerte der beiden Gruppen in gleicher Höhe.

Wie bei der Zahl der Pulssenkungen, so scheint auch beim Ausmaß der Pulssenkungen der Grad der Herzinsuffizienz einen Einfluß auszuüben. Die schwer geschädigten Herzen (Gruppe III) zeigten die Pulssenkung am ausgeprägtesten. Die Pulsbeschleunigung war hier überwiegend durch die Herzinsuffizienz hervorgerufen worden, so daß entsprechend dem Rückgang der Insuffizienz auch die Pulsfrequenz absank. Da in den übrigen beiden Gruppen die Herzschädigung nicht so deutlich war, konnte die Frequenzsenkung dasselbe Ausmaß wie in Gruppe III nicht erreichen.

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz unter Digoxinbehandlung hatte demnach sowohl auf die Zahl der Pulssenkungen (s.S. 43 - 45) als auch auf das Ausmaß der Pulssenkung einen deutlichen Einfluß. Da die verwendete Digitalisdosis in den Gruppen I - III gleich war, konnte ange-

nommen werden, daß schwer geschädigte Herzen empfindlicher auf die Digitalisierung reagiert hatten.

Bei Beurteilung der Ergebnisse durfte nicht unerwähnt bleiben, daß wir für unsere Untersuchungen nur die tiefste erreichte Pulsfrequenz berücksichtigt haben. Damit sollte gesagt werden, daß auch vor dem Zeitpunkt der tiefsten Frequenz eine Pulssenkung aufgetreten sein konnte, die mit unserer Methode nicht erfaßt wurde, da wir nur das maximale Ausmaß der Pulssenkung berücksichtigten.

Der unterschiedliche Einfluß, den die beiden Sättigungsarten auf den Gewichtsverlauf hatten, erschien trotz der geringen Zahl der verwertbaren Fälle eindrucksvoll. Obwohl das Ausgangsgewicht der 16 "mittelschnell gesättigten" um fast 7 kg im Durchschnitt niedriger lag als das der 9 "langsam gesättigten" Fälle, kam es neunmal zu einem Gewichtsabfall, während bei "langsamer Sättigung" nur dreimal eine Gewichtssenkung auftrat. Die Tatsache, daß unter den "mittelschnell gesättigten" Fällen sieben schwere Insuffizienzen waren (Gruppe III), während bei "langsamer Sättigung" nur zwei derartige Fälle gefunden wurden, mag zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Demnach hatte der Schweregrad der Herzinsuffizienz wie auf den Pulsverlauf (s.S. 43 - 47) so auch auf den Gewichtsverlauf einen nicht unwesentlichen Einfluß. Eine unter der Digitalistherapie aufgetretene Gewichtsabnahme erschien als ein in der Praxis verwertbares Kriterium des Digitalisierungserfolges (5, 6, 14, 30).

Während in der Diskussion bisher nur die Ergebnisse behandelt wurden, die an den mit mittleren Dosen digitalisierten Fällen gewonnen wurden, sollte im folgenden die Gruppe großer "Sättigungsdosen" mit berücksichtigt werden. Der auffälligste Unterschied in der Wirkung auf die Pulsfrequenz bestand darin, daß bei Behandlung mit großen "Sättigungsdosen" (Gruppe B) rein summarisch nur ein Fünftel der

Fälle ohne Pulssenkung blieb, während es bei mittleren "Sättigungsdosen" ein Drittel war.

Da aus dem Krankengut nur 27 Fälle mit großen "Sättigungsdosen" (101 Fälle mit mittleren "Sättigungsdosen") verwertbar waren, und bei der kleinen Zahl die Relation nicht sicher zu entscheiden war, konnten große und mittlere "Sättigungsdosen" nur bedingt miteinander verglichen werden. Dennoch kann man das gewonnene Ergebnis vielleicht so deuten, daß bei der mittleren Dosierung ein Teil der Fälle eine größere Dosis benötigt hätte, um zu einer optimalen Digitaliswirkung zu gelangen. In diese Richtung wies besonders die Kasuistik der Röntgenbefunde, da bei 8 kontrollierten Fällen ("mittelschnelle Sättigung") mit mittleren "Sättigungsdosen" 6mal ein pathologischer Röntgenbefund bestehen blieb, oder sich unter der Therapie verschlechterte, während von 5 kontrollierten Fällen mit großen "Sättigungsdosen" ("mittelschnelle Sättigung") nur einmal ein geringgradig pathologischer Befund bestehen blieb, in den 4 übrigen Fällen trat dagegen eine deutliche Befundsbesserung ein.

Diese Vorstellung erschien uns umso berechtigter, als von verschiedenen Autoren (BLUMBERGER u.a., 3) als mittlere "Vollwirkdosis" bei oraler Digoxinbehandlung 2,80 mg angegeben werden. In diesem Zusammenhang war der Hinweis wichtig, daß, wie allgemein angenommen wird, stark geschädigte Herzen empfindlicher auf die Digitalisierung reagieren als geringer geschädigte, daß also bei leichter Herzinsuffizienz unter Umständen eine höhere Digitalisdosis zum Erreichen eines vollen therapeutischen Effekts nötig ist als bei schwerer Dekompensation. So ist verständlich, daß in unserer Auswertung bei mittlerer Dosierung die leichter geschädigten Herzen weniger deutlich reagierten als die in Gruppe III zusammengefaßten schweren Dekompensationen. Zur Bewertung der Röntgenbefunde möchten wir darauf hinweisen, daß anhand unserer Untersuchung nicht geklärt werden konnte, ob es sich bei den erwähnten Fällen um die erste Dekompensation gehandelt

hatte, oder ob schon eine oder mehrere Dekompensationen vorausgegangen waren. Wenn letzteres für die Fälle mittlerer "Sättigungsdosen" zutreffen würde, die keine Besserung des Röntgenbefundes zeigten, so könnte diese "Therapieresistenz" damit erklärt werden, daß an einem Herzen, bei dem nach rezidivierenden Dekompensationen eine Gefügedilatation aufgetreten war, durch Digitalis keine Verkleinerung des Herzvolumens erreicht werden konnte (28). Doch ist es nicht wahrscheinlich, daß gerade unter der Gruppe mittlerer "Sättigungsdosen" eine Häufung von Gefügedilatationen vorhanden sein sollte.

Zum Abschluß möchten wir auf die in unserem Material gefundenen toxischen Erscheinungen eingehen. Als Zeichen der toxischen Digitaliswirkung sahen wir Brechreiz, Erbrechen, im EKG Bigeminus, A-V-Überleitungsstörungen bis zum sinuaurikulären Block, absolute Arrhythmie sowie digitalisbedingte Störung des Erregungsrückganges in Gestalt einer muldenförmigen S-T-Senkung. Ob diese S-T-Senkung bereits als toxisches Zeichen gewertet werden mußte und zur Verengerung der Digitalisdosis veranlassen sollte, oder ob die EKG-Veränderung zwangsläufig beim Erreichen der "Vollwirkdosis" auftrat, konnte anhand der untersuchten Fälle nicht entschieden werden.

GROSSE-BROCKHOFF nimmt aufgrund seiner Untersuchungen das Letztere an. (13)

Ohne Berücksichtigung der erwähnten Störung des Erregungsrückganges zeigten beide Sättigungsarten bei mittlerer Dosierung (Gruppe A) einen ähnlichen Prozentsatz an toxischen Erscheinungen. Bei "mittelschneller Sättigung" waren es 11,8% (8 Fälle), bei "langsamer Sättigung" 12,2% (4 Fälle). Subjektive Toxizitätszeichen (Erbrechen, Brechreiz) traten bei "mittelschneller Sättigung" (6 Fälle) häufiger auf als bei "langsamer Sättigung". (1 Fall)

EKG-Veränderungen schienen dagegen bei "langsamer Sättigung" (4 Fälle) häufiger zu sein als bei "mittelschneller Sättigung" (2 Fälle). Die toxischen Dosen lagen für beide Sättigungsarten etwa gleich hoch

und zwar im Bereich der mittleren gebräuchlichen Vollwirkdosis (2,10 mg - 2,70 mg). Eine Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit toxischer Erscheinungen und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz bestand bei den beobachteten Fällen nicht.

Von den mit großen "Sättigungsdosen" behandelten Fällen zeigte etwa ein Drittel der "mittelschnell gesättigten" Gruppe digitalisbedingte EKG-Veränderungen. Es handelte sich hierbei aber durchweg um Störung des Erregungsrückgangs, deren Wert als Toxizitätszeichen nicht unbestritten war. Die toxischen Dosen lagen zwischen 2,91 mg und 3,46 mg. Der einzige Fall mit schweren Intoxikationszeichen in Gestalt eines Bigeminus und ventrikulärer Extrasystolen fand sich bei "langsamer Sättigung", nachdem ein Wirkspiegel von 3,68 mg erreicht war.

Aufgrund unserer Aufstellung konnte keine endgültige Aussage über die Toxizität der angewandten Digoxindosierung gemacht werden. In der Literatur sind bei mittlerer Dosierung ebenfalls etwa 20% toxische Erscheinungen beschrieben (2, 3, 6).

Da bei den Fällen der Gruppe B keine Zunahme der Toxizität, aber eine bessere Reaktion auf die Digitalisierung verzeichnet wurde, konnten wir vermuten, daß bei einer "mittleren Sättigungsdosis" ein Teil der Fälle nicht ausdigitalisiert war und daß daher die "mittlere Sättigungsdosis" höher als 2,50 mg liegt.

Nach den in der Literatur vertretenen Meinungen und als Zusammenfassung unserer Ergebnisse erscheint die Schlußfolgerung berechtigt, daß einem digitalisbedürftigen Herzen die Vollwirkdosis innerhalb von etwa 5 Tagen zugeführt werden sollte. Diese "mittelschnelle Sättigung" hat gegenüber der ausschließlichen Therapie mit sogenannten Erhaltungsdosen den Vorteil, daß die Insuffizienzsymptome sich schneller zurückbilden. Besonders scheint der Rückgang der insuffizienzbedingten Herzvolumenvergrößerung deutlicher ausgeprägt zu sein. (20, 28)

Die Höhe der "mittleren Vollwirkdosis" bei oraler Digoxinbehandlung wird mit 2,00 - 2,80 mg angegeben. Unserer Meinung nach sollte die Dosis eher an der oberen Grenze dieses Bereichs liegen. Toxische Erscheinungen treten bei dieser Dosishöhe in so geringer Anzahl auf, daß die Toxizität keine Kontraindikation darstellt. Zudem sind die Intoxikationszeichen relativ schnell reversibel bei einer Abklingquote von 20% in 24 Stunden.

An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß die in der Literatur angegebenen Dosiswerte meist ohne Berücksichtigung der Resorptionsquote angegeben werden. Diese beträgt für Digoxin 60% bis 80% der verabreichten Dosis. Wir haben daher unter Zugrundelegung einer mittleren Resorptionsquote von 70% die maximale "Wirkdosis" und die "Persistenzquote" berechnet. Wie aus Kurve 5 (Seite 30 und 30a) und den Tabellen auf Seite 82 bis 84 zu ersehen ist, besteht der Unterschied in einer um 30% niedrigeren Dosis und bei "langsamer Sättigung" darin, daß die maximale "Persistenzquote" bereits am 18. Tag der Digitalisierung erreicht ist, während diese Werte ohne Berücksichtigung der Resorptionsquote am 20. beziehungsweise 21. Tag erreicht sind. Bei "mittelschneller Sättigung" ergibt sich kein zeitlicher Unterschied im Erreichen der maximalen "Wirkdosis" und der höchsten "Persistenzquote",

Durch die "mittelschnelle Sättigung" mit der angegebenen Dosis wird in den meisten Fällen die Unterdigitalisierung vermieden, die ein falsches Gefühl der Sicherheit geben könnte.

ZUSAMMENFASSUNG

An einem Krankengut von 128 Fällen, die Zeichen einer primären Linksinsuffizienz boten und deshalb oral mit Digoxin behandelt worden waren, wurde untersucht, ob die "mittelschnelle Sättigung", bei der die höchste rechnerisch ermittelte Dosis nach 3 bis 7 Tagen erreicht worden war, gegenüber der "langsamen Sättigung" (höchste rechnerisch ermittelte Dosis nach 17 bis 20 Tagen erreicht) einen unterschiedlichen Einfluß auf die Insuffizienzsymptome ausübte. Außerdem wurde die Wirkung mittlerer maximaler Wirkdosen (2,10 mg - 2,90 mg) derjenigen größerer maximaler Wirkdosen (2,91 mg - 3,73 mg) gegenübergestellt.

Als Vergleichsparameter dienten der Pulsverlauf, der Gewichtsverlauf, die Änderung des Röntgen- und EKG-Befundes sowie das Auftreten von toxischen Erscheinungen.

Es zeigte sich, daß "mittelschnelle" und "langsame Sättigung" keinen wesentlich verschiedenen Einfluß auf die Zahl und das Ausmaß der Pulssenkung hatten. Dazu fanden wir, daß die Pulssenkungen bei "mittelschneller Sättigung" eine klare Beziehung zum Sättigungstermin zeigten. Dagegen ließ sich diese Beziehung für die "langsame Sättigung" nicht herstellen. Es lag also die Vermutung nahe, daß die Pulssenkungen nicht ausschließlich durch Digitalis verursacht waren. Es durfte angenommen werden, daß bei "langsamer Sättigung" ein nicht zu vernachlässigender Teil der Rekompensation durch die lange Bettruhe bewirkt wurde und daß auch die Pulsfrequenzsenkung durch die Bettruhe mit ausgelöst war.

Auf den Gewichtsverlauf hatte die "mittelschnelle Sättigung" einen günstigeren Einfluß als die "langsame Sättigung". Obwohl das Ausgangs-

gewicht der "mittelschnell gesättigten" Fälle im Durchschnitt um etwa 7 kg niedriger lag als das der "langsam gesättigten" Fälle, bewirkte die Behandlung in der ersten Gruppe wesentlich häufiger eine Gewichtsabnahme als in der zweiten.

Die Toxizität der Sättigungsarten war nicht unterschiedlich, sie betrug etwa 20% der Fälle.

Bei der Gegenüberstellung unterschiedlich hoher Sättigungsdosen erwies sich, daß nach Behandlung mit großen Sättigungsdosen 4/5 der Fälle mit Pulsfrequenzsenkung reagierten, bei mittleren Dosen waren es 2/3 der Fälle. Im Ausmaß der Pulssenkung zeigte sich kein Unterschied.

Eine Gewichtssenkung wurde bei großen Sättigungsdosen ("mittelschnelle Sättigung") deutlicher erreicht. Desgleichen besserten sich die Röntgenbefunde bei großen Sättigungsdosen in 4 von 5 Fällen, bei mittleren Sättigungsdosen nur in 2 von 8 Fällen (berücksichtigt wurde nur die "mittelschnelle Sättigung").

Ohne Berücksichtigung der digitalisbedingten ST-Senkung traten bei großen Sättigungsdosen in einem von 27 Fällen Toxizitätszeichen auf, bei mittleren Sättigungsdosen in 13 von 101 Fällen.

Nach diesen Ergebnissen erscheint in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur die Annahme berechtigt, daß die mittlere Vollwirkdosis für Digoxin bei oraler Behandlung wahrscheinlich höher als 2,50 mg liegt.

Dieser Wert ist ohne Berücksichtigung der Resorptionsquote errechnet. Bei der Berücksichtigung einer Resorptionsquote von im Mittel 70% der verabreichten Dosis (60% bis 80%) liegen die "Wirkspiegel" um 30% niedriger. Der "Sättigungstermin" verschiebt sich nur unwesentlich.

Bei sämtlichen Untersuchungen fiel auf, daß die schwer insuffizienten Fälle deutlicher auf die Digitalisierung ansprachen als die leichter geschädigten. Darin mag eine Bestätigung für die allgemein anerkannte Auffassung liegen, daß schwer insuffiziente Herzkranke besonders empfindlich auf die Digitalisierung reagieren.

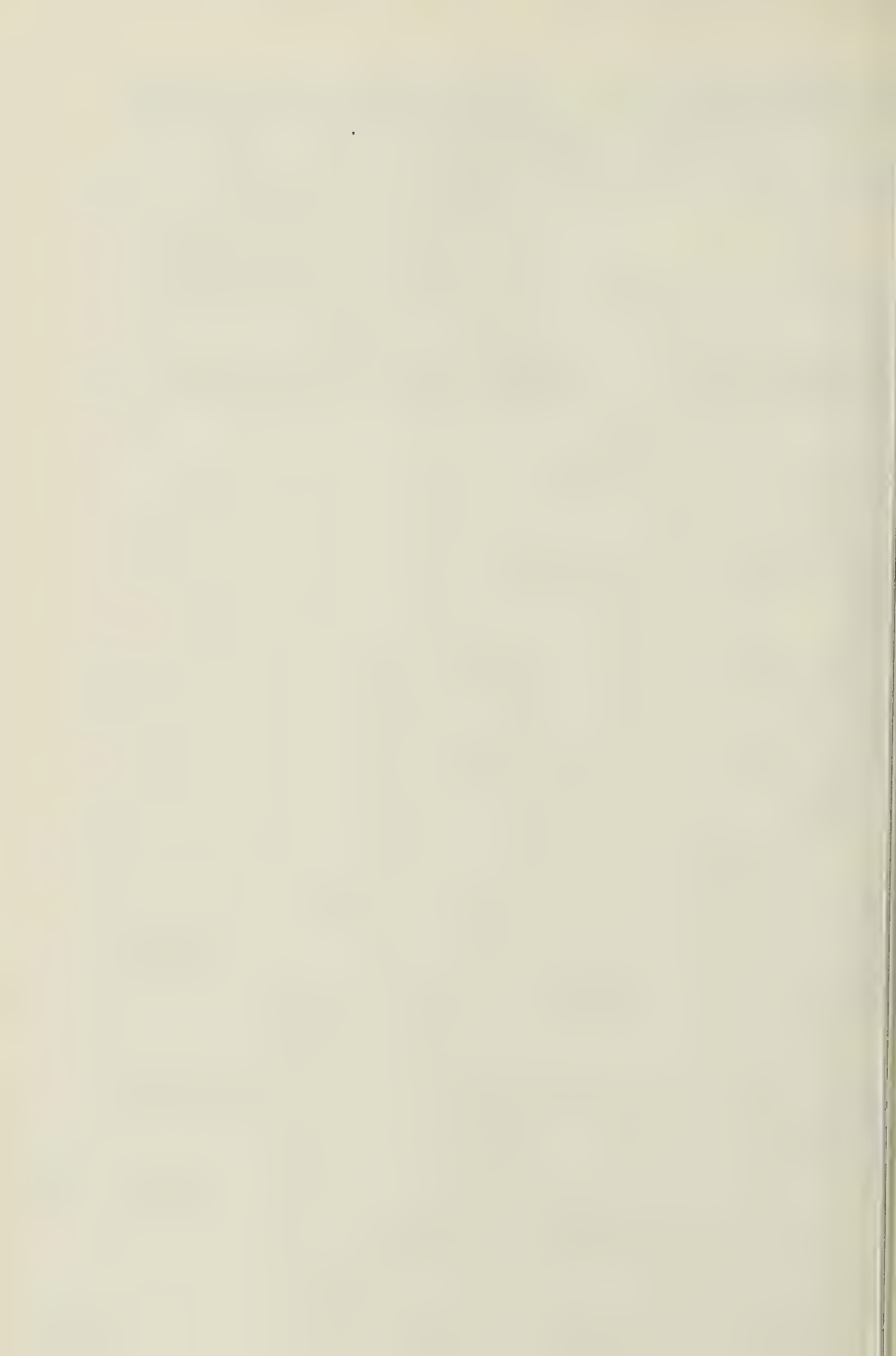
LITERATURVERZEICHNIS

1. ASCHENBRENNER, R. Die Wahl der herzwirksamen Pharmaka. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, 26, 41 - 43 (1960)
2. AUGSBERGER, A. Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden.
1. Mitteilung: Die Variabilität von Glykosidbedarf und -toleranz. Med.Welt, II, 1417 (1951)
3. BLUMBERGER, K.J. Behandlung der Herzinsuffizienz mit Glykosiden.
Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, 26, 14 - 26 (1960)
4. Einfluß der Digitalisstoffe auf die Herz-
dynamik.
Bad Oyenhausener Gespräche, III, 137 ff (1959)
5. Die Herzinsuffizienz.
Klinik d.Gegenwart VI, 1 (1957)
6. BLUMBERGER, K.J.,
KEMMERER, G. und
EICHINGER, O. Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit
Digoxin.
Med.Monatsschr.VIII, 599-605 (1954)
7. von BOROS, J. Zur Praxis der Digitalistherapie.
Ärztl.Forschg.2.Jahrg., I, 349 f (1948)
8. BREU, W. Behandlung der Herzinsuffizienz mittels
heroischer Digitalisierung.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft
für Kreislaufforschung, 16, 189 (1950)

9. EDENS, E. Über die Prüfung der Stärke der Digitalispräparate am Menschen. Klin. Wschr. 12. Jahrg., 1. Halbj. 1933, S. 1012 ff
10. Über die Auswertung von Digitalispräparaten am Menschen. Klin. Wschr., 14. Jahrg., 1. Halbj. S. 414 ff
11. Die Digitalisbehandlung. Urban und Schwarzenberg, 1948
12. FRIEDBERG, Ch. K. Erkrankungen des Herzens. Thiemeverlag Stuttgart, 1959, S. 287 ff
13. GILLMANN, H. und GROSSE-BROCKHOFF, F. Die Therapie mit Herzglykosiden. Deutsche Med. Wschr., 88. Jahrg., Nr. 1, 1 - 8, (1963)
14. HEDLUND, S. Klinische Untersuchungen mit Cedilanid. Cardiologia, Bd. 20, Supplement (1952)
15. HEGGLIN, R. Über die Differenzierung verschiedener Herzinsuffizienzen. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, B. 16, 117 (1950)
16. HILDEBRAND, F. Zur Digitalistherapie. Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 15 (1949)
17. HOCHREIN, H. und SCHEIDER, K. W. Küvettendensitometrie zur Bestimmung des Herzminutenvolumens, sowie Wirkung von Digitalis beim Herzkranken und Herzgesunden. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, Bd. 26, 132 (1960)
18. HOCHREIN, M. und SCHLEICHER, I. Herz- und Kreislauferkrankungen. Bd. I, Kapitel VI, S. 547 ff
19. HOFFMANN, G. Probleme der Digitalidosierung. Freiburger Fortbildungskurse, I, S. 192 (1964) Hippokrates-Verlag Stuttgart

20. KÖNIG, K.,
REINDELL, H. und
HOFFMANN, G. Der Einfluß von Digoxin auf Größe und
Leistungsfähigkeit des kompensierten in-
farktgeschädigten Herzens in der Spät-
phase der Rehabilitation.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 208, 654 (1963)
21. LAURENTIUS, P. und
WILDE, G. Klinischer Beitrag zur großen Digita-
lisierung.
Med. Klinik, 49. Jahrg., I, S. 517 (1954)
22. LENDLE, L. Einteilung und pharmakologische Beurteilung
der Cardiaca.
Bad Nauheimer Fortbildungslehrgänge,
Bd. 21, 1956, Steinkopf-Verlag
23. Ursache und therapeutische Bedeutung der
Pulsverlangsamung nach Digitalis.
Neue Med. Welt, Nr. 3, 75 ff (1950)
24. Die Digitaliswirkung bei Herzinsuffizienz.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft
für Kreislaufforschung, 16, 54 (1950)
25. MATTHES Probleme der Therapie der Herzinsuffizienz.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft
für Kreislaufforschung, 16, 107 ff (1950)
26. Mc MICHAEL, J. Die Bedeutung der Venendrucksenkung bei
der Behandlung der Herzinsuffizienz.
Neue Med. Welt, 14, 417 ff (1950)
27. Zur Klinik der Herzinsuffizienz.
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft
für Kreislaufforschung, 16, 114 (1950)
28. REINDELL, H.,
KÖNIG, K. und
HOFFMANN, G. Fröhdigitalisierung und Dauerdigitalisierung
bei der Belastungsinsuffizienz des Herzens.
Münchener Med. Wschr., 107. Jahrg., Heft
1 ff, (1965)
29. ROTHLIN, E. und
BIRCHER, R. Pharmakodynamische Grundlagen der
Therapie mit herzwirksamen Glykosiden.
Ergebnisse der Inn. Med. und Kinderhik.
Bd. 5, 496 ff (1954)
- 28a. REPKE, K. Über den biochemischen Wirkungs-
modus von Digitalis.
Klin. Wschr. 42, 157, (1964)

30. SCHWIEKG, H. und
JAHRMÄRKER, A. Therapie der Herzinsuffizienz,
Handbuch der Inn.Med., 4.Aufl., Bd.9, I,
S.422 ff (1960)
31. SPANG, K. Therapie des dekompensierten 1.Glykosids.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge, Bd.21,
S.28 - 38 (1956)
32. Rhythmusstörungen des Herzens,
Thieme-Verlag Stuttgart, 1957, S.404-415
33. VOIGT, G. und
SCHELER, F. Klinische Erfahrungen mit Digoxin.
Dtsch.Med.Welt, 81. Jahrg., Nr.7, S.223-
236 (1956)



A N H A N G



"Mittelschnelle Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch. Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Le- ber- vergr.	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Grup- pe
8/59	1	1	0	0	0	1	0	1	1	5	II
657/59	0	1	0	0	1	0	0	2	2	6	II
1123/59	0	0	0	1	1	1	0	2	2	7	III
1887/59	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	I
2015/59	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3	II
3140/59	0	1	0	1	0	1	1	1	2	7	II
3711/59	0	0	0	0	0	0	1	2	2	5	II
4813/59	0	1	0	1	0	1	0	2	2	7	III
4915/59	1	1	0	1	1	1	0	1	3	9	III
71/60	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	I
208/60	0	0	0	1	1	0	0	1	2	5	II
282/60	0	0	0	1	0	1	0	2	1	5	II
866/60	0	1	1	0	1	1	1	3	0	8	III
962/60	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	I
1394/60	0	0	1	0	0	1	0	1	1	4	II
1571/60	0	1	0	1	1	0	0	1	1	5	II
1674/60	0	1	0	0	0	0	0	2	1	4	II
1779/60	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3	II
1934/60	0	0	0	0	0	1	0	2	2	5	II
1946/60	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	II
2243/60	1	0	1	0	0	1	1	2	3	9	III
2064/60	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	I
2895/60	0	0	1	1	0	1	0	1	2	6	II
3890/60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I
4243/60	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	II
4248/60	0	1	0	1	1	0	2	3	3	11	III
71/61	1	0	0	0	0	0	1	2	0	4	II

"Mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 1

Kranken- gesch. Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Le- ber- vergr.	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Ge- per
155/61	1	1	0	0	1	1	0	1	2	7	III
172/61	1	1	0	1	1	1	2	3	2	12	III
193/61	0	1	1	Zirrhose	0	1	0	1	0	4	II
223/61	0	0	1	0	0	1	0	1	2	5	II
512/61	1	0	0	Zirrhose	1	0	0	1	1	4	II
717/61	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3	II
799/61	0	1	1	1	0	1	0	1	0	5	II
1023/61	1	1	1	0	0	1	0	2	2	8	III
1056/61	1	1	0	0	0	0	0	2	0	4	II
1060/61	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	II
1115/61	0	1	0	1	1	0	1	2	3	9	III
1339/61	0	1	0	1	1	0	0	1	1	5	II
1341/61	0	0	0	0	1	0	0	2	0	3	II
1384/61	0	1	1	1	0	0	0	1	0	4	II
1403/61	0	1	0	0	0	1	0	2	3	7	III
1511/61	1	1	0	1	1	0	0	1	1	6	II
1674/61	1	1	0	1	0	0	1	2	2	8	III
1744/61	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3	II
1843/61	0	0	0	0	0	1	0	2	1	4	II
1913/61	0	0	1	0	0	0	0	2	0	3	II
1984/61	1	0	0	0	0	1	0	1	3	6	III
2109/61	1	1	1	0	0	1	0	1	1	6	II
2128/61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	I
2141/61	0	0	0	1	0	0	0	3	2	6	II
2411/61	0	Polycyt- hämie	0	Polycyt- hämie	1	0	0	1	1	3	II
2415/61	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	I

"Mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 2

Kranken- gesch. Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Leber- vergr. chron. myel. Leukämie	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Grup- pe
2515/61	1	1	1	1	0	1	0	1	2	8	III
2527/61	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	I
2651/61	0	0	0	chron. myel. Leukämie	0	0	0	1	1	2	I
2662/61	1	0	0	0	0	1	0	2	3	7	III
2680/61	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3	II
2686/61	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	I
2782/61	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	I
2888/61	0	0	1	0	1	0	0	2	0	4	II
2954/61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	I
2968/61	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3	II
2978/61	0	0	0	1	0	0	0	3	0	4	II
3203/61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	I
3223/61	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	II
3274/61	1	0	0	0	0	1	0	2	3	7	III
3512/61	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	II

"Langsame Sättigung", Gruppe A

Kranken- gesch. Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Le- ber- vergr.	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Grup- pe
2641/59	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4	II
3508/59	0	1	0	0	0	1	0	0	1	3	II
754/60	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	II
933/60	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3	II
1566/60	0	1	0	1	0	1	0	3	3	9	III
1892/60	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	II
2080/60	1	1	0	0	1	1	0	1	1	6	II
2218/60	1	1	1	0	1	1	0	3	3	11	III
3131/60	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	I
167/61	1	0	1	0	0	1	0	2	0	5	II
522/61	0	0	0	1	0	0	0	2	2	5	II
643/61	0	1	0	Zirrhose	0	1	0	1	0	3	II
1103/61	0	1	0	0	0	0	0	2	1	4	II
1124/61	0	1	0	1	0	1	0	1	2	6	II
1228/61	0	0	1	1	0	0	0	2	0	4	II
1249/61	0	0	1	0	0	1	0	1	1	4	II
1361/61	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	II
1369/61	0	0	1	1	0	0	0	3	2	7	III
1470/61	0	1	0	0	0	0	1	3	1	6	II
1488/61	1	0	0	1	1	0	1	1	1	6	II
1574/61	0	0	0	1	0	1	0	1	0	3	II
1676/61	0	1	1	1	0	1	0	2	1	7	II
1677/61	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	II
1815/61	0	0	0	1	0	0	0	2	2	5	II
2006/61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	I
2017/61	0	0	1	0	0	0	0	1	1	3	II

"Langsame Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung

Kranken- gesch., Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Le- ber- vergr.	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Grup- pe
2040/61	0	1	1	chron. myel. Leukämie	0	0	0	0	0	2	I
2642/61	0	1	0	0	1	1	1	1	1	6	II
3059/61	0	1	1	1	0	0	0	1	0	4	II
3197/61	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	I
3344/61	0	1	1	0	1	0	1	2	1	7	III
3385/61	0	1	1	1	0	1	0	1	1	6	II
3545/61	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	I

Pulsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch.Nr.	Gruppe	Pulsaus- gangswert	tiefster Puls	Pulssenk- in % d.Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
8/59	II	72	60	17	3.	3.
657/59	II	77	68	12	17.	3.
1123/59	III	68	60	12	12.	3.
1887/59	I	80	64	20	3.	4.
2015/59	II	84	72	14	8.	3.
3140/59	II	96	76	21	10.	4.
3711/59	II	92	80	13	10.	5.
4813/59	III	76	76	-	-	4.
4915/59	III	68	55	18	4.	7.
71/60	I	84	84	-	-	4.
208/60	II	84	84	-	-	4.
282/60	II	84	72	14	3.	3.
866/60	III	100	48	52	4.	3.
962/60	I	72	72	-	-	4.
1394/60	II	76	68	11	11.	4.
1571/60	II	72	72	-	-	4.
1674/60	II	72	64	11	15.	3.
1779/60	II	84	72	14	5.	4.
1934/60	II	78	57	27	6.	5.
1946/60	II	76	64	16	5.	4.
2243/60	III	105	72	31	10.	3.
2895/60	II	80	80	-	-	5.
3890/60	I	72	64	11	6.	4.
4064/60	I	76	76	-	-	3.
4243/60	II	60	60	-	-	4.

Pulsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 1

Kranken- gesch.Nr.	Gruppe	Pulsaus- gangswert	tiefster Puls	Pulssenkg. in % d.Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
4248/60	III	110	76	31	5.	4.
71/61	II	75	75	-	-	3.
155/61	III	68	68	-	-	3.
172/61	III	76	56	26	7.	3.
193/61	II	76	64	16	5.	3.
223/61	II	76	64	16	5.	4.
512/61	II	76	68	11	5.	3.
717/61	II	88	88	-	-	4.
799/61	II	88	76	14	3.	3.
1023/61	III	80	72	10	4.	3.
1056/61	II	64	64	-	-	4.
1060/61	II	80	72	10	5.	4.
1115/61	III	100	80	20	6.	4.
1339/61	II	68	68	-	-	3.
1341/61	II	88	76	14	7.	4.
1384/61	II	75	64	15	4.	3.
1403/61	III	80	60	25	4.	4.
1511/61	II	84	68	19	4.	4.
1674/61	III	92	76	17	5.	3.
1744/61	II	72	72	-	-	4.
1843/61	II	76	76	-	-	4.
1913/61	II	72	72	-	-	3.
1984/61	III	68	60	12	7.	4.
2109/61	II	68	68	-	-	4.

Pulsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 2

Kranken- gesch.Nr.	Gruppe	Pulsaus- gangswert	tiefster Puls	Pulssenk- g. in % d.Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
2128/61	I	80	72	10	6.	4.
2141/61	II	80	80	-	-	4.
2411/61	II	76	64	16	5.	6.
2415/61	I	72	60	17	4.	3.
2515/61	III	80	60	25	5.	3.
2527/61	I	68	52	24	4.	4.
2651/61	I	88	72	18	7.	4.
2662/61	III	76	64	16	3.	4.
2680/61	II	82	72	12	16.	4.
2686/61	I	84	84	-	-	4.
2782/61	I	68	68	-	-	4.
2888/61	II	76	64	16	2.	4.
2954/61	I	88	76	14	7.	3.
2968/61	II	68	60	12	2.	4.
2978/61	II	86	64	26	6.	4.
3203/61	I	72	72	-	-	3.
3223/61	II	92	76	17	4.	
3274/61	III	72	64	11	4.	
3512/61	II	80	80	-	-	

Pulsverlauf, "langsame Sättigung", Gruppe A

Kranken- gesch.Nr.	Gruppe	Pulsaus- gangswert	tiefster Puls	Pulssenkg. in % d.Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
2641/59	II	76	76	-	-	21.
3508/59	II	56	56	-	-	21.
754/60	II	72	44	39	20.	21.
933/60	II	88	72	18	19.	21.
1566/60	III	80	52	35	8.	21.
1892/60	II	68	68	-	-	21.
2080/60	II	87	72	17	4.	21.
2218/60	III	60	44	27	5.	21.
3131/60	I	76	66	13	19.	21.
167/61	II	84	64	24	9.	18.
522/61	II	72	72	-	-	21.
643/61	II	88	60	32	15.	20.
1103/61	II	88	68	23	5.	21.
1124/61	II	80	80	-	-	20.
1228/61	II	80	64	20	12.	20.
1249/61	II	68	68	-	-	21.
1361/61	II	96	76	21	8.	21.
1369/61	III	84	68	19	11.	18.
1470/61	II	92	72	22	9.	18.
1488/61	II	116	88	24	14.	21.
1574/61	II	68	68	-	-	21.
1676/61	II	80	64	20	7.	21.
1677/61	II	72	72	-	-	21.
1815/61	II	72	64	11	3.	21.
1906/61	I	76	64	16	7.	21.
1917/61	II	84	84	-	-	21.
1940/61	I	68	60	12	6.	21.

Pulsverlauf, "langsame Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung

Kranken- gesch., Nr.	Gruppe	Pulsaus- gangswert	tiefster Puls	Pulssenkg. in % d. Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
2642/61	II	100	72	28	17.	21.
3059/61	II	64	64	-	-	21.
3197/61	I	80	80	-	-	21.
3344/61	III	92	68	26	16.	18.
3385/61	II	80	80	-	-	21.
3545/61	I	86	72	16	18.	21.

Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis",
"mittelschnelle Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch.,Nr.	Tag d. Sättigung	Sättigungs- dosis mg	Tag der 80% der Sättigungs- dosis	80% der Sättigungs- dosis mg	Tag der Pulssenkung
8/59	3.	2,35	2.	1,88	3.
657/59	3.	2,58	1.	2,07	17.
1123/59	3.	2,35	2.	1,88	12.
1887/59	4.	2,45	2.	1,96	3.
2015/59	3.	2,35	2.	1,88	8.
3140/59	4.	2,70	3.	2,16	10.
3711/59	5.	2,46	2.	1,97	10.
4813/59	4.	2,45	2.	1,96	-
4915/59	7.	2,28	3.	1,83	4.
71/60	4.	2,70	3.	2,16	-
208/60	4.	2,70	3.	2,16	-
282/60	3.	2,44	2.	1,96	3.
866/60	3.	2,10	2.	1,68	4.
962/60	4.	2,70	3.	2,16	-
1394/60	4.	2,21	3.	1,77	11.
1571/60	4.	2,70	3.	2,16	-
1674/60	3.	2,19	2.	1,76	15.
1779/60	4.	2,70	3.	2,16	5.
1934/60	5.	2,33	3.	1,87	6.
1946/60	4.	2,44	2.	1,95	5.
2243/60	3.	2,80	2.	2,24	10.
4064/60	3.	2,44	2.	1,95	-
2895/60	5.	2,75	3.	2,20	-
3890/60	4.	2,70	3.	2,16	6.

Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis",
"mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 1

Kranken- gesch.Nr.	Tag der Sättigung	Sättigungs- dosis in mg	Tag der 80% der Sättigungs- dosis	80% der Sättigungs- dosis in mg	Tag der Pulssenkung
4243/60	4.	2,50	3.	2,00	-
4248/60	4.	2,70	3.	2,16	5.
71/61	3.	2,35	2.	1,88	-
155/61	3.	2,35	2.	1,88	-
172/61	3.	2,30	2.	1,83	7.
193/61	3.	2,35	2.	1,88	5.
223/61	4.	2,70	3.	2,16	5.
512/61	3.	2,35	2.	1,88	5.
717/61	4.	2,63	2.	2,10	-
799/61	3.	2,35	2.	1,88	3.
1023/61	3.	2,76	2.	2,20	4.
1056/61	4.	2,70	3.	2,16	-
1060/61	4.	2,83	2.	2,27	5.
1115/61	4.	2,70	3.	2,16	6.
1339/61	3.	2,35	2.	1,88	-
1341/61	4.	2,70	3.	2,16	7.
1384/61	3.	2,35	2.	1,88	4.
1403/61	4.	2,70	3.	2,16	4.
1511/61	4.	2,70	3.	2,16	4.
1674/61	3.	2,19	2.	1,76	5.
1744/61	4.	2,70	3.	2,16	-
1843/61	4.	2,70	3.	2,16	-
1913/61	3.	2,12	2.	1,69	-

Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis",
 "mittelschnelle Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung 2

Krankenge- sch.Nr.	Tag der Sättigung	Sättigungs- dosis in mg	Tag der 80% der Sättigungs- dosis	80% der Sättigungs- dosis in mg	Tag der Pulssenkung
1984/61	4.	2,70	3.	2,16	7.
2109/61	4.	2,70	3.	2,16	-
2128/61	4.	2,70	3.	2,16	6.
2142/61	4.	2,70	3.	2,16	-
2411/61	6.	2,50	3.	2,00	5.
2415/61	3.	2,35	2.	1,88	4.
2515/61	3.	2,35	2.	1,88	5.
2527/61	4.	2,70	3.	2,16	4.
2651/61	4.	2,21	3.	1,77	7.
2662/61	4.	2,70	3.	2,16	3.
2680/61	4.	2,70	3.	2,16	16.
2686/61	4.	2,70	3.	2,16	-
2782/61	4.	2,70	3.	2,16	-
2888/61	4.	2,70	3.	2,16	2.
2954/61	3.	2,55	2.	2,04	7.
2968/61	4.	2,70	3.	2,16	2.
2978/61	4.	2,70	3.	2,16	6.
3203/61	3.	2,55	2.	2,04	-
3223/61	4.	2,70	3.	2,16	4.
3274/61	4.	2,70	3.	2,16	4.
3512/61	3.	2,80	2.	2,24	-

Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis",
 "langsame Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch.Nr.	Tag der Sättigung	Sättigungs- dosis in mg	Tag der 80% der Sätti- gungsdosis	80% der Sättigungs- dosis in mg	Tag der Pulssenkung
2641/59	21.	2,48	7.	1,98	-
3508/59	21.	2,48	7.	1,98	-
754/60	21.	2,48	7.	1,98	20.
933/60	21.	2,48	7.	1,98	19.
1566/60	21.	2,48	7.	1,98	8.
1892/60	21.	2,48	7.	1,98	-
2080/60	21.	2,48	7.	1,98	4.
2218/60	21.	2,48	7.	1,98	5.
3131/60	21.	2,48	7.	1,98	19.
167/61	18.	2,45	7.	1,96	9.
522/61	21.	2,48	7.	1,98	-
643/61	20.	2,47	7.	1,98	15.
1103/61	21.	2,48	7.	1,98	5.
1124/61	20.	2,47	7.	1,98	-
1228/61	20.	2,47	7.	1,98	12.
1249/61	21.	2,48	7.	1,98	-
1361/61	21.	2,48	7.	1,98	8.
1369/61	18.	2,46	6.	1,97	11.
1470/61	18.	2,48	7.	1,98	9.
1488/61	21.	2,48	7.	1,98	14.
1574/61	21.	2,48	7.	1,98	-
1676/61	21.	2,48	7.	1,98	7.
1677/61	21.	2,48	7.	1,98	-

Pulsverlauf bis zum Erreichen von 80% der "Sättigungsdosis",
 "langsame Sättigung", Gruppe A, Fortsetzung.

Kranken- gesch.Nr.	Tag der Sättigung	Sättigungs- dosis in mg	Tag der 80% der Sättigungs- dosis	80% der Sättigungs- dosis in mg	Tag der Pulssenkung
1815/61	21.	2,48	7.	1,98	3.
2006/61	21.	2,48	7.	1,98	7.
2017/61	21.	2,48	7.	1,98	-
2040/61	21.	2,48	7.	1,98	6.
2642/61	21.	2,48	7.	1,98	17.
3059/61	21.	2,48	7.	1,98	-
3197/61	21.	2,48	7.	1,98	-
3344/61	18.	2,48	7.	1,98	16.
3385/61	21.	2,48	7.	1,98	-
3545/61	21.	2,48	7.	1,98	-

Gewichtsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch.Nr.	Ausgangs- gewicht kg	Gewicht am Sättigungs- tag kg	Gewichtssenk- in % des Aus- gangsgewichts	tieftes Gewicht kg	Gewichtssenk- in % des Aus- gangsgewichts
1123/59	67,4	67,0	-	67,0	-
3140/59	56,4	56,6	-	54,6	3,18
4813/59	56,8	55,6	2,11	53,1	6,51
208/60	54,8	q	p	54,8	-
866/60	62,3	63,8	-	62,3	-
1571/60	52,2	51,0	2,29	51,0	2,29
1674/60	57,1	57,8	-	56,4	1,22
2895/60	65,2	63,7	2,30	62,0	4,92
1023/61	72,8	71,0	2,47	71,0	2,47
1984/61	55,2	56,5	-	54,7	-
2527/61	81,0	79,6	1,73	78,4	3,21
2109/61	44,0	43,0	2,27	42,4	3,63
2662/61	81,9	81,6	-	80,8	1,34
2888/61	89,4	89,2	-	89,2	-
2954/61	62,8	63,8	-	62,8	-
2968/61	86,2	87,2	-	86,2	-

Gewichtsverlauf, "langsame Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch.Nr.	Ausgangs- gewicht	Gewicht am Sättigungs- tag	Gewichtssenk- g. in % des Aus- gewichts	tiefstes Gewicht	Gewichtssenk- g. in % des Aus- gangsgewichts
	kg	kg		kg	
508/59	67,3	70,0	-	67,3	-
754/60	89,1	87,0	2,36	85,6	3,93
933/60	77,7	77,5	-	77,2	-
566/60	83,4	80,7	3,23	80,2	3,85
218/60	69,7	72,2	-	69,6	-
677/61	80,0	80,2	-	80,0	-
676/61	60,5	60,5	-	60,5	-
815/61	74,0	76,0	-	74,0	-
385/61	46,0	45,2	1,74	45,0	2,17

Toxische Erscheinungen bei "mittelschneller Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch. Nr.	Art d. toxischen Erscheinung	Tag d. Unter- suchung	Tag d. Sätti- gung	Dosis am Tag d. Un- tersuchg. mg	Sätti- gungs- dosis mg	Serum H Wert mval.
3140/59	Störung d. Erre- gungsrückgangs	15.	4.	1,98	2,70	♂
71/60	Störg. d. Erregungs- rückg., Brechreiz	6. 7.	4.	2,38	2,70	♂
866/60	Störg. d. Erregungs- rückgangs, Brechreiz	3. 5.	3.	2,10	2,10	4,85
962/60	Störg. d. Erregungs- rückgangs, A-V- Überleitungsstörg.	11.	4.	2,07	2,70	♂
3890/60	Störg. d. Erregungs- rückgangs	5.	4.	2,54	2,70	♂
172/61	Erbrechen	3.	3.	2,30	2,30	5,00
223/61	Störg. d. Erregungs- rückgangs	9.	4.	2,16	2,70	4,30
2109/61	Brechreiz	4.	4.	2,70	2,70	4,60
2411/61	Störg. d. Erregungs- rückgangs, ventriku- läre Extrasystolen	6.	6.	2,50	2,50	4,70
4813/59	Erbrechen	5.	4.	2,21	2,45	3,92
2243/60	Erbrechen	5.	3.	2,48	2,80	4,50
1984/61	Störg. d. Erregungs- rückgangs	12.	4.	2,04	2,70	♂
2978/61	Störg. d. Erregungs- rückgangs	7.	4.	2,30	2,70	♂
3223/61	Störg. d. Erregungs- rückgangs	25.	4.	1,98	2,70	♂

Toxische Erscheinungen bei "langsamer Sättigung", Gruppe A.

Kranken- gesch., Nr.	Art d. toxischen Erscheinung	Tag d. Unter- suchg.	Tag d. Sätti- gung	Dosis am Tag d. Un- tersuchg. mg	Sätti- gungs- dosis mg	Serum K ⁺ Wert mval./l
754/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	21.	21.	2,48	2,48	♂
933/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	16.	21.	2,43	2,48	♂
1892/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	15.	21.	2,41	2,48	4,62
643/61	Störg.d.Erregungs- rückgangs	5.	20.	1,68	2,47	3,90
	AV-Überleitungs- störung	27.		2,47		
1815/61	sinu-aurikulärer Block	16.	21.	2,43	2,48	4,25
2642/61	Störg.d.Erregungs- rückgangs	30.	21.	2,48	2,48	4,80
3545/61	Störg.d.Erregungs- rückgangs, absolute Arrhythmie, Erbrechen	19. 25.	21.	2,48	2,48	♂

"Mittelschnelle Sättigung", Gruppe B.

Kranken- gesch. Nr.	Öde- me	Cya- nose	Nykt- urie	Le- ber- vergr.	Stau- ungs- bron- chitis	RR	Puls	EKG	Rönt- gen	Sum- me	Grup- pe
679/59	1	1	1	1	1	1	0	1	3	10	III
921/59	1	0	0	0	0	1	0	2	3	7	III
1094/59	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	I
1876/59	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3	II
2174/59	0	1	0	1	0	1	0	3	3	9	III
3727/59	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	I
3921/59	0	1	1	0	0	1	0	3	3	9	III
164/60	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	II
1244/60	0	1	0	1	0	0	0	0	1	3	II
2127/60	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	II
2199/60	0	0	0	1	1	0	0	2	2	6	II
2776/60	0	1	1	1	1	1	0	1	0	6	II
32/61	0	0	0	Zirrhose	0	1	0	1	0	2	I
451/61	1	0	0	0	1	0	0	2	3	7	III
1345/61	1	0	0	0	1	0	1	3	1	7	III
2082/61	0	1	0	0	0	1	1	2	1	6	II
2105/61	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	I
2666/61	0	0	0	0	0	1	1	3	2	7	III
3346/61	0	1	0	0	0	1	0	1	2	5	II

"Langsame Sättigung", Gruppe B.

4182/59	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	II
853/60	0	1	0	1	0	0	0	2	3	7	III
2193/60	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	I
893/61	1	1	1	1	0	1	0	3	3	11	III
946/61	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4	II
1239/61	0	0	1	0	0	1	0	1	0	3	II
2132/61	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7	III
3356/61	0	0	0	Zirrhose	0	1	1	1	0	3	II

Pulsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe B.

Kranken- gesch.Nr.	Gruppe	Puls- ausgangs- wert	tiefster Puls	Pulssenk- g. in % d.Aus- gangswertes	Tag d. tiefsten Pulses	Tag d. Sättigung
679/59	III	76	56	26	4.	5.
921/59	III	68	68	-	-	7.
1094/59	I	81	72	11	5.	4.
1876/59	II	92	80	13	7.	4.
2174/59	III	75	64	15	4.	4.
3727/59	I	72	64	11	6.	6.
3921/59	III	68	68	-	-	6.
164/60	I	92	80	13	7.	5.
1244/60	II	86	72	16	7.	5.
2127/60	II	74	64	14	18.	5.
2199/60	II	72	64	11	6.	5.
2776/60	II	76	64	16	4.	5.
32/61	I	84	72	14	5.	3.
451/61	III	64	52	19	15.	5.
1345/61	III	96	84	13	11.	6.
2082/61	II	96	80	17	4.	6.
2105/61	I	79	68	14	4.	5.
2666/61	III	152	76	50	10.	5.
3346/61	II	72	72	-	-	6.

Pulsverlauf, "langsame Sättigung", Gruppe B.

4182/59	II	104	88	15	15.	23.
853/60	III	84	72	14	4.	23.
2193/60	I	88	76	14	15.	23.
893/61	III	52	52	-	-	24.
946/61	II	100	76	24	13.	19.
1239/61	II	72	72	-	-	27.
2132/61	III	80	72	10	15.	23.
3356/61	II	89	89	-	-	19.

Gewichtsverlauf, "mittelschnelle Sättigung", Gruppe B.

Kranken- gesch.Nr.	Ausgangs- gewicht	Gewicht am Sät- tigungs- tag	Gewichtssenk. in % d.Aus- gangsgewichts	tiefstes Gewicht	Gewichtssenk. in % d.Ausgangs- gewichts
	kg	kg	%	kg	%
679/59	90,0	87,8	2,44	85,0	5,56
921/59	74,2	74,7	-	73,3	1,22
1094/59	91,2	90,0	1,32	90,0	1,32
2174/59	83,0	83,3	-	83,0	-
3727/59	63,5	62,5	1,57	61,2	3,63
3921/59	65,2	65,2	-	65,2	-
2199/60	75,5	74,8	-	74,8	-
2776/60	70,0	♢	♢	67,0	4,29
1345/61	84,9	♢	♢	77,1	9,20
2666/61	68,0	66,6	2,06	66,5	2,21

Gewichtsverlauf, "langsame Sättigung", Gruppe B.

1239/61	54,1	54,9	-	53,6	-
---------	------	------	---	------	---

Toxische Erscheinungen bei "mittelschneller Sättigung", Gruppe B.

Kranken- gesch. Nr.	Art d. toxischen Erscheinung	Tag d. Unter- suchung	Tag d. Sätti- gung	Dosis am Tag d. Unter- suchung mg	Sätti- gungs- dosis mg	Serum K ⁺ Wert mval.
921/59	Störg.d.Erregungs- rückgangs	17.	7.	1,99	3,38	4,00
1094/59	Störg.d.Erregungs- rückgangs	8.	4.	2,74	3,08	♂
1244/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	7.	5.	2,57	2,91	♂
2199/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	7.	5.	2,83	3,01	♂
2776/60	Störg.d.Erregungs- rückgangs	12.	5.	2,65	3,11	♂
2666/61	Störg.d.Erregungs- rückgangs	13.	5.	2,67	3,46	♂

Toxische Erscheinungen bei "langsamer Sättigung", Gruppe B.

853/60	Bigeminus, ventrikuläre Extrasystolen	18.	23.	3,68	3,73	♂
--------	--	-----	-----	------	------	---

Digoxin, Mittelschnelle Sättigung, Gruppe A. Dosisverlauf ohne Berücksichtigung der Resorptionsquote.

Tag der Digitalisierung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Tabletten à 25 mg Digoxin	4	4	4	3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Gesamtdosis in mg	1,00	1,80	2,44	<u>2,70</u>	2,54	2,41	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,01	<u>1,99</u>	1,97	1,96	1,95	1,94	1,93	1,92
Elimination= 20% der Gesamtdosis	0,20	0,36	0,49	0,54	0,51	0,48	0,46	0,45	0,43	0,42	0,41	0,40	0,40	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,38
Verbliebene Dosis	C,80	1,44	1,95	<u>2,16</u>	2,03	1,93	1,85	1,78	1,73	1,69	1,63	1,61	1,59	1,58	1,57	1,56	1,55	1,54	1,54

Digoxin, Mittelschnelle Sättigung, Gruppe A. Dosisverlauf mit Berücksichtigung der Resorptionsquote von 70%.

Tag der Digitalisierung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Tabletten à 25 mg Digoxin	4	4	4	3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Gesamtdosis in mg	0,70	1,26	1,71	<u>1,90</u>	1,78	1,68	1,60	1,54	1,49	1,45	1,42	1,40	1,38	1,36	1,35	1,34	1,33	1,32	1,32
Elimination= 20% der Gesamtdosis	0,14	0,25	0,34	0,38	0,36	0,34	0,32	0,31	0,30	0,29	0,28	0,28	0,28	0,27	0,27	0,27	0,27	0,26	0,26
Verbliebene Dosis	0,56	1,01	1,37	<u>1,52</u>	1,42	1,34	1,28	1,23	1,19	1,16	1,14	1,12	1,10	1,09	1,08	1,07	1,06	1,06	1,06

Digoxin, Langsame Sättigung, Gruppe A. Dosisverlauf ohne Berücksichtigung

der Resorptionsquote.

Tag der Digitalisierung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Tabletten à 25 mg Digoxin	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Gesamtdosis in mg	0,50	0,90	1,22	1,48	1,68	1,84	1,97	2,08	2,16	2,23	2,28	2,32	2,36	2,39	2,41	2,43	2,44	2,45
Elimination= 20% der Gesamtdosis	0,10	0,18	0,24	0,30	0,34	0,37	0,39	0,42	0,43	0,45	0,46	0,46	0,47	0,48	0,48	0,49	0,49	0,49
Verbliebene Dosis	0,40	0,72	0,98	1,18	1,34	1,47	1,58	1,66	1,73	1,78	1,82	1,86	1,89	1,91	1,93	1,94	1,95	1,96

Tag der Digitalisierung	19	20	21
Tabletten à 25 mg Digoxin	2	2	2
Gesamtdosis in mg	2,46	2,47	<u>2,48</u>
Elimination= 20% der Gesamtdosis	0,49	0,49	0,50
Verbliebene Dosis	1,97	<u>1,98</u>	1,98

Digoxin, Langsame Sättigung, Gruppe A. Dosisverlauf mit Berücksichtigung

der Resorptionsquote von 70%.

Tag der Digitalisierung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Tabletten à 25 mg Digoxin	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Gesamtdosis in mg	0,35	0,63	0,85	1,03	1,17	1,29	1,38	1,45	1,51	1,56	1,60	1,63	1,65	1,67	1,69	1,70	1,71	1,72	<u>1,73</u>
Elimination= 20% der Gesamtdosis	0,07	0,13	0,17	0,21	0,23	0,26	0,28	0,29	0,30	0,31	0,32	0,33	0,33	0,33	0,34	0,34	0,34	0,34	0,35
Verbliebene Dosis	0,28	0,50	0,68	0,82	0,94	1,03	1,10	1,16	1,21	1,25	1,28	1,30	1,32	1,34	1,35	1,36	1,37	<u>1,38</u>	1,38

LEBENS LAUF

Am 10. Juli 1938 wurde ich, Joachim Torhorst, als Sohn der Eheleute Dr. med. Arnold Torhorst und Dr. med. Esther Torhorst, geborene Kaufmann, in Freiburg im Breisgau geboren.

Im Oktober 1938 zog die Familie nach Bergisch Gladbach um. Von 1944 bis 1948 besuchte ich dort die Volksschule. In dieser Zeit wurden meine Schwester Ruth und mein Bruder Arnold geboren. Ebenfalls in Bergisch Gladbach besuchte ich die humanistische Abteilung des städtischen Gymnasiums.

Beginnend im Sommersemester 1958 studierte ich fünf Semester in München und bestand dort das Vorphysikum mit "gut" und das Physikum mit "sehr gut". Während des klinischen Studiums besuchte ich die Universitäten Berlin, Wien, Paris und Freiburg. In Freiburg bestand ich das medizinische Staatsexamen mit "gut".

Am 21. 12. 63 heiratete ich Fräulein Antoinette Neuhorst. Wir haben einen Sohn mit Namen Frederik.

Meine Medizinal-Assistenten-Zeit verbrachte ich an der Frauenklinik der Universität Tübingen, an der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg und an der chirurgischen Klinik Dr. Becker in Bad Krozingen. Zum Abschluß werde ich an die Neurologische und Psychiatrische Klinik der Universität Freiburg gehen und dann am Pathologischen Institut derselben Universität meine Spezialausbildung beginnen.

